

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**AVALIAÇÃO DA PAUSA NA ADMINISTRAÇÃO DE METILFENIDATO NO
FIM DE SEMANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO
COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO /HIPERATIVIDADE: UM
ESTUDO DE EFICÁCIA E TOLERABILIDADE**

SILVIA DE OLIVEIRA MARTINS

PORTO ALEGRE, 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**AVALIAÇÃO DA PAUSA NA ADMINISTRAÇÃO DE METILFENIDATO NO
FIM DE SEMANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO
COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE:
UM ESTUDO DE EFICÁCIA E TOLERABILIDADE**

SÍLVIA DE OLIVEIRA MARTINS

**Dissertação apresentada à UFRGS,
Faculdade de Medicina- Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica,
para obtenção do título de Mestre em Medicina.**

ORIENTADOR

PROF. DR. LUIS AUGUSTO P. ROHDE

PORTO ALEGRE, 2002

Catálogo-na-Publicação

M386 Martins, Silvia de Oliveira

Avaliação da pausa na administração de metilfenidato no fim de semana em crianças e adolescentes do sexo masculino com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade : um estudo de eficácia e tolerabilidade / Silvia Martins. — 2002.

91 f.

Dissertação (mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

1. Transtorno da falta de atenção com hiperatividade - Quimioterapia 2. Metilfenidato - Administração & dosagem 3. Criança 4. Adolescência I. Título

CDD 618.928589

NLM WS 350.6

(Bibliotecária responsável: Viviane Castanho – CRB-10/1130)

A meus pais,

***Tulio Medina Martins** pelo amor, pelo exemplo de dedicação ao trabalho, de seriedade, mas, especialmente, por ter sido capaz de encantar-se por seus filhos.*

***Cora de Oliveira Martins** pelo estímulo constante, pela ajuda incondicional , pelo amor e por estar perto em todas as horas.*

AGRADECIMENTOS

A meus colegas de pesquisa Guilherme Vanoni Polanczyk e Mariana Eizirik pela ajuda, compreensão e dedicação ao trabalho, sem os quais esta pesquisa não se realizaria.

A Dra. Maria Lucrécia Zavaschi pelo incentivo a minha escolha pela Psiquiatria da Infância e Adolescência e pelo seu exemplo como mestra, que é um norte constante nas minhas decisões dentro da prática da medicina.

Ao Dr. Luis Augusto Rohde pela orientação zelosa e amiga, pela solidariedade na divisão de seus conhecimentos e pelo esforço conjunto sem o qual esta dissertação não poderia ter sido realizada.

Em especial agradeço ao Francisco (Katito) meu querido marido que, não só incentivou, como trabalhou nesta dissertação sempre com seu jeito alegre e carinhoso que fazem a vida a seu lado ser muito fácil e muito boa.

Agradeço também a Ana Carolina, que várias vezes ajudou-me, e ao Francisco, pois eles são a inspiração e o motivo de toda a dedicação ao trabalho. A eles também devo desculpas pelos inúmeros dias em que deixei de estar ao seu lado para dedicar-me a esta dissertação.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. BASE CONCEITUAL.....	9
2.1 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).....	9
2.1.1. Diagnóstico e Quadro clínico	9
2.1.2. Tratamento.....	15
3. JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo Geral	23
4.2 Objetivos Específicos	23
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
7. ARTIGO EM INGLÊS.....	37
8. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	62
ANEXOS:	
1. CRITÉRIOS DO DSM-IV PARA TDAH.....	89
2. TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO.....	91

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) é um transtorno heterogêneo, caracterizado por sintomas marcados de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Embora fatores genéticos estejam claramente envolvidos nas causas do mesmo, a etiologia ainda não é totalmente conhecida. Estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3-6% em crianças em idade escolar (Rohde et al., 1999). O impacto dessa patologia na sociedade é enorme, considerando-se custo financeiro, estresse nas famílias, prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais, bem como efeitos negativos na auto-estima das crianças e adolescentes. Estudos têm demonstrado que crianças com essa síndrome apresentam um risco aumentado de desenvolverem outras doenças psiquiátricas na infância, adolescência e idade adulta; incluindo comportamento anti-social, problemas com uso de drogas lícitas e ilícitas e transtornos de humor e de ansiedade (Biederman et al., 1996a).

Embora existam inúmeros estudos avaliando a efetividade do metilfenidato (MFD) em crianças e adolescentes com TDAH, poucas investigações foram realizadas sobre estratégias clínicas implementadas freqüentemente no uso desta medicação. A pausa na administração de MFD nos fins de semana é usada com freqüência no sentido de diminuir a exposição das crianças e adolescentes ao fármaco. Entretanto, apenas um ensaio clínico controlado foi encontrado na literatura avaliando a efetividade desta estratégia clínica (publicado posteriormente ao início da coleta de dados deste estudo)(Greenhill et al.,2001).

O presente trabalho visa o estudo da eficácia e tolerabilidade da pausa na administração de MFD em crianças e adolescentes com TDAH. Em primeiro lugar, revisa-se objetivamente os aspectos mais relevantes do quadro conceitual do problema de pesquisa. Em seguida, apresenta-se o artigo que aborda diretamente a questão de pesquisa em versão em português e em inglês.

2. BASE CONCEITUAL

2.1. Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade

Encontram-se as primeiras referências aos transtornos hipercinéticos na literatura médica em meados do século XIX. A nomenclatura sofreu alterações no decorrer do tempo. Na década de 40, foi designada Lesão Cerebral Mínima. Em 1962 recebeu o nome de Disfunção Cerebral Mínima. Já então reconheciam-se as alterações características da síndrome, relacionando-as mais a disfunções em vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas (Barbosa, 1995).

Apesar de nomenclaturas diferentes os sistemas classificatórios modernos utilizados em psiquiatria, CID-10 (Organização Mundial de Saúde, 1993) e DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) apresentam mais similaridades do que diferenças nas diretrizes diagnósticas para o transtorno, embora utilizem nomenclaturas diferentes (Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade no DSM-IV e Transtornos Hipercinéticos na CID-10).

2.1.1. Diagnóstico e quadro clínico

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico. Baseia-se em critérios operacionais clínicos claros e bem definidos que são provenientes de sistemas classificatórios como o DSM-IV (vide Anexo 1), ou a CID-10. Após pesquisa no nosso

meio, Rohde et al., (2001), encontram indicativos da adequação dos critérios propostos pelo DSM-IV. Isto reforça a aplicabilidade dos mesmos na nossa cultura.

Desatenção, hiperatividade e impulsividade formam a tríade sintomatológica clássica da síndrome de acordo com o DSM-IV. As crianças com TDAH são facilmente reconhecidas em clínicas, em escolas e em casa, independentemente do sistema classificatório utilizado. **Desatenção:** sintomas - dificuldade de prestar atenção a detalhes ou erras por ser descuidado em atividades escolares e de trabalho; dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parecer não escutar quando lhe dirigem a palavra; não seguir instruções e não terminar tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar, ou relutar em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante; perder coisas necessárias para tarefas ou atividades; ser facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa e apresentar esquecimentos em atividades diárias. **Hiperatividade:** sintomas - agitar as mãos ou os pés ou se remexer na cadeira; abandonar sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; correr ou escalar em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado; pela dificuldade em brincar ou envolver-se silenciosamente em atividades de lazer; estar freqüentemente “a mil” ou muitas vezes agir como se estivesse “a todo o vapor”; falar em demasia. **Impulsividade:** sintomas - freqüentemente dar respostas precipitadas antes das perguntas terem sido concluídas; com freqüência ter dificuldade em esperar a sua vez e freqüentemente interromper ou se meter em assuntos de outros (American Psychiatric Association, 1994).

É importante frizar que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade como sintoma isolado podem resultar de muitos problemas na vida de relação das crianças (com os pais

e/ou colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou mesmo estarem associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança. Alguns indícios da presença do transtorno são: a) duração dos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Normalmente, as crianças com TDAH apresentam uma história de vida desde a idade pré – escolar com a presença de sintomas, ou, pelo menos, um período de vários meses de sintomatologia intensa. A presença sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade por curtos períodos (dois a três meses) iniciados claramente após um desencadeante psicossocial (por exemplo, separação dos pais) deve alertar o clínico para a possibilidade de que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade sejam mais sintomas do que parte de um quadro de TDAH; b) frequência e intensidade dos sintomas. As pesquisas têm demonstrado que sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade acontecem mesmo em crianças normais uma vez que outra ou até mesmo freqüentemente em intensidade menor. Portanto, para o diagnóstico de TDAH, é fundamental que pelo menos seis dos sintomas de desatenção e/ou seis dos sintomas de hiperatividade/impulsividade descritos acima estejam presentes freqüentemente (cada um dos sintomas) na vida da criança; c) persistência dos sintomas em vários locais e ao longo do tempo. Os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade precisam ocorrer em vários ambientes da vida da criança (por exemplo, escola e casa) e manterem-se constantes ao longo do período avaliado. Sintomas que ocorrem apenas em casa ou somente na escola devem alertar o clínico para a possibilidade que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade possam ser apenas sintomas de uma situação familiar caótica ou de um sistema de ensino inadequado. Da mesma forma, flutuações de sintomatologia com períodos assintomáticos não são características do TDAH; d) prejuízo clinicamente significativo na vida da criança.

Sintomas de hiperatividade ou impulsividade sem prejuízo na vida da criança podem traduzir muito mais estilos de funcionamento ou temperamento do que um transtorno psiquiátrico; e) entendimento do significado do sintoma. Para o diagnóstico de TDAH, é necessário uma avaliação cuidadosa de cada sintoma e não somente a listagem de sintomas. Por exemplo, uma criança pode ter dificuldade de seguir instruções por um comportamento de oposição e desafio aos pais e professores, caracterizando muito mais um sintoma de transtorno oppositor desafiante do que de TDAH. É fundamental verificar se a criança não segue as instruções por não conseguir manter a atenção durante a explicação das mesmas. Em outras palavras, é necessário verificar se o sintoma supostamente presente correlaciona-se com o constructo básico do transtorno, ou seja, déficit de atenção e/ou dificuldade de controle inibitório.

A apresentação clínica pode variar de acordo com o estágio do desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais freqüentes em pré-escolares com TDAH do que sintomas de desatenção. Uma atividade mais intensa é característica de crianças em idade pré-escolar, o diagnóstico de TDAH deve ser feito com muita cautela antes dos seis anos de vida. Por isto, entre outras razões, o conhecimento de desenvolvimento normal de crianças é fundamental para a avaliação de psicopatologia nesta faixa etária. A literatura indica que os sintomas de hiperatividade diminuem na adolescência, restando, de forma mais acentuada, os sintomas de desatenção e de impulsividade (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP, 1997).

A presença de comorbidades também pode interferir na apresentação clínica do transtorno. A presença de comorbidade psiquiátrica complica o processo diagnóstico, com significativo impacto na história natural, no prognóstico e no manejo das doenças

(Gittelman et al., 1985). Assim, as pesquisas mostram uma alta prevalência de comorbidade entre o TDAH e os transtornos disruptivos do comportamento (Transtorno de Conduta e Transtorno de Oposição Desafiante), situada em torno de 30 a 50 % (Biederman et al., 1992; Biederman et al., 1991b; Loeber et al., 1995; Rey, 1994; Satterfield et al., 1994; Schachar e Tannock, 1995). A taxa de comorbidade também é significativa com as seguintes doenças: a) Depressão (15 a 20%) (Angold e Costello, 1993; Biederman et al., 1996a; Biederman et al., 1994; Biederman et al., 1991b; Eyestone e Howell, 1994); b) Transtornos de Ansiedade (em torno de 25%) (Biederman et al., 1991b; Perrin e Last, 1996); c) Transtornos da Aprendizagem (10 a 25%) (AACAP, 1997; Gordon, 1993; Humphries et al., 1994; Seidman et al., 1995; Stanford e Hynd, 1994). Outra comorbidade menos freqüente, também merecedora de atenção é a com Transtorno Bipolar do Humor. As pesquisas mais recentes têm sugerido que, embora apenas um pequeno subgrupo de crianças com TDAH tenham comorbidade com o Transtorno do Humor Bipolar (cerca de 20-25% dos casos referidos para atendimento hospitalar ou ambulatorial em centros de referência para TDAH), essas crianças apresentam uma síndrome severa, com sintomas incapacitantes e com desregulação do humor que freqüentemente implica necessidade de hospitalização (Biederman et al., 1996b; West et al., 1995). Analisando-se de uma maneira inversa, tem sido demonstrado que pacientes com Transtornos de tique, incluindo Tourette, apresentam taxas elevadas de comorbidade com TDAH (em até 50% dos casos) (Nolan et al., 1996).

Vários estudos têm demonstrado uma alta prevalência da comorbidade entre TDAH e Abuso ou Dependência de Drogas na adolescência e, principalmente, na idade adulta (9 a 40%) (Horner e Scheibe, 1997; Schubiner et al., 1995; Wilens et al., 1994; Windle, 1993). Discute-se ainda se o TDAH, por si só, é um fator de risco para o Abuso ou Dependência

a drogas na adolescência. Sabe-se que é muito freqüente a comorbidade de TDAH e Transtorno de Conduta, e que o Transtorno de Conduta associa-se claramente a Abuso/Dependência a Drogas. Dessa forma, é possível que o Abuso/Dependência a Drogas ocorra com mais freqüência num subgrupo de adolescentes com TDAH que apresentam conjuntamente Transtorno de Conduta. Em outras palavras, o fator de risco não seria o TDAH em si, mas, sim, a comorbidade com Transtorno de Conduta (MacDonald e Achenbach, 1996). Com base nessa hipótese, Fergusson e colaboradores (1993b), em estudo longitudinal com 875 crianças, sugerem que problemas de conduta na idade escolar estão significativamente associados ao uso de maconha aos 15 anos. Já problemas precoces de atenção/hiperatividade não apresentaram tal associação. Da mesma forma, Biederman e colaboradores (1997), em pesquisas recentes com adolescentes e adultos com TDAH, indicam que adolescentes com o transtorno e sem ele apresentam um risco similar para Abuso/Dependência de Drogas. Nesse estudo, o risco foi mediado pela comorbidade com Transtorno de Conduta ou Transtorno do Humor Bipolar. Em adultos, o TDAH por si só passa a ser um fator de risco para o Abuso ou Dependência a Drogas (Biederman et al., 1996c). Entretanto, recentemente, Milberger e colaboradores (1997), em um estudo com 128 crianças e adolescentes com TDAH e 109 controles, mostram que o TDAH independentemente da presença de comorbidade, é um fator de risco significativo para o hábito de fumar cigarros em adolescentes, bem como para o início precoce deste hábito. Portanto, esta ainda é uma questão de pesquisa em aberto.

2.1.2. Tratamento

Tratamentos efetivos para TDAH são documentados por numerosos estudos em várias décadas de pesquisas (Richters et al.,1995). O uso de psicofármacos e psicoterapia comportamental são os tratamentos mais bem documentados. Ainda não é claro se o uso de medicação associado a terapia comportamental é superior ao uso de medicação somente (Abikoff e Gittelmann,1985). Recentemente, um estudo com 579 crianças com TDAH durante 14 meses não encontrou diferenças significativas entre o tratamento apenas com medicação em comparação com o tratamento combinado (medicação mais terapia comportamental) (Mta Cooperative Group, 1999).

Assim, a psicofarmacoterapia tem papel fundamental no manejo dos sintomas centrais do transtorno. A literatura claramente apresenta os estimulantes como as medicações de primeira escolha para o TDAH (Greenhill, 1999), existindo mais de 150 estudos controlados (destes mais de 100 com amostras de crianças e adolescentes) demonstrando a sua efetividade à curto prazo no transtorno. Além disto, há mais de 60 anos de experiência clínica com o uso destes fármacos no transtorno. Cerca de 70% dos pacientes têm respostas robustas aos psicoestimulantes e os toleram bem (American Academy of Pediatrics, 2001; Spencer et al, 1996). Recentemente, o National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) estendeu a eficácia demonstrada à curto prazo para 14 meses (Mta Cooperative Group, 1999). Em alguns países, como nos EUA, o psicoestimulante mais prescrito é o MFD (Zarin et al., 1998), sendo, também, o único disponível no Brasil. Os estudos sugerem que todos os estimulantes melhoram os sintomas básicos do transtorno igualmente (American Academy of Pediatrics, 2001). Em função de demonstrada eficácia, a prescrição de psicoestimulantes nos Estados Unidos tem aumentado rapidamente.

Estimava-se que 4 milhões de crianças Norte Americanas eram tratadas com estimulantes no meio da década passada (Safer et al., 1996) e que 2,8% das crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos nos Estados Unidos recebiam MFD no ano de 1995 (Goldman et al., 1998).

Acredita-se que o MFD exerça o seu efeito terapêutico no TDAH bloqueando os transportadores de dopamina, localizados principalmente no striatum, assim aumentando a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica (Schweri et al., 1985). Contudo, estudos recentes referem uma ação terapêutica dos psicoestimulantes sobre o comportamento hiperativo em ratos desprovidos de transportadores de dopamina (Gainetdinov et al., 1999), indicando que o fármaco atue também em outros sistemas de neurotransmissores.

O MFD é rapidamente absorvido após a administração oral e atinge o pico plasmático em aproximadamente 2 horas. A meia-vida plasmática é de 1-3 horas e as concentrações no SNC excedem às plasmáticas. O metabolismo é hepático e a excreção é urinária. Em função do breve tempo de ação, a medicação deve ser ingerida de 2 a 3 vezes ao dia, em geral pela manhã e almoço (eventualmente uma menor dose ao redor das 17hs) (Hoffman e Lefkowitz, 1995).

As condutas para início do tratamento, determinação de dose e término não estão bem definidas, o que faz com que um estudo sobre doses usuais seja necessário (Pliszka et al., 2000). Entretanto, a dose terapêutica parece situar-se entre 0.3-1.0mg/kg/dia, equivalendo normalmente a doses entre 20 a 60 mg/dia (Spencer et al., 1996; AACAP, 2001). Nem todos os pacientes expressam a resposta terapêutica esperada com a primeira dose prescrita, requerendo diversos ajustes antes de se obter um regime ótimo de uso

estabelecido (Greenhill et al.,1996). Na prática, a dose ótima é identificada pelo início do tratamento com baixas doses e um aumento gradual da mesma guiado pelos efeitos clínicos e efeitos colaterais. Quando a dose eficaz e bem tolerada é identificada, esta necessita ajustes periódicos pelo clínico, que usará o *feedback* dos pais e professores (Dulcan et al., 1990; Vitiello et al.,2001).

Os estimulantes são geralmente bem tolerados para a maioria dos pacientes, sendo a toxicidade infreqüente. Os principais efeitos colaterais são alterações de sono, alterações de apetite, náuseas, vômitos, dor epigástrica, cólicas abdominais, cefaléia, sede, labilidade de humor, irritabilidade, tristeza, choro fácil, taquicardia e tiques (Werry e Aman,1999; Green, 1995). Estes efeitos colaterais podem ser controlados com redução da dose e com freqüência desaparecem com o uso (Weiss, 1996; Klein et al., 1994). Barkley e colaboradores (1990) estudaram a freqüência e a severidade de 17 efeitos colaterais presumidamente associados aos estimulantes em um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado placebo. Avaliaram o metilfenidato nas doses de 0,3 e 0,5mg/Kg/dia, tomadas duas vezes ao dia, em 83 casos de TDAH. Apenas diminuição do apetite, insônia, dores de estômago e cefaléia mostraram-se significativamente mais associados as duas doses de medicação do que ao placebo. Outros estudos demonstram que perda de apetite e insônia são os efeitos adversos mais documentados com o uso de estimulantes (Vitiello et al., 2001). Algumas crianças tratadas com estimulantes podem desenvolver sintomatologia psicótica, a qual melhora rapidamente com a descontinuação da droga (Werry e Aman,1999; Green, 1995). Os estimulantes podem exacerbar tiques existentes e precipitar tiques e estereotípias, embora estudos controlados recentes não tenham confirmado tal associação (Werry e Aman,1999; Green, 1995). Um trabalho duplo cego controlado com

placebo mostrou que com o uso de metilfenidato em 27 crianças com retardo mental, 22% tiveram sua prescrição suspensa por desenvolverem tiques motores e isolamento social (Coffey, 1997). Embora estudos iniciais sugeriram que o uso persistente de estimulantes estaria associado a diminuição de altura em crianças, outros estudos recentes não demonstram isso (Spencer et al., 1996). Estudos prospectivos demonstram a diminuição da velocidade de ganho de altura sem que haja redução final na altura e um ganho de altura rebote com a suspensão da droga (Gittelman et al., 1985; Klein e Mannuzza, 1988). Os estudos também não examinam a hipótese de o déficit de altura ser uma alteração maturacional relacionada com o TDAH e não com o seu tratamento (Spencer et al., 1996). Uma preocupação antiga com o uso de MFD em crianças era o potencial para desenvolvimento de abuso e/ou dependência a substância ou abuso e/ou dependência cruzada. Estudos recentes tem documentado que o tratamento do TDAH com estimulantes parece estar associado com diminuição na incidência de abuso de substâncias (Biederman et al., 1998).

Feriado terapêutico é um período livre do medicamento durante o seu uso sistemático. Esta pausa pode ser estabelecida em fins de semana, isto é, uma pausa no uso do fármaco estabelecida em 2 dias a cada 5 de uso, ou nos meses de férias escolares. Embora existam posições clínicas em favor do feriado terapêutico em textos de psiquiatria consagrados, inexistem estudos comparando a diminuição global de paraféitos e a manutenção dos benefícios com a realização do feriado terapêutico. (Spencer et al., 1996; Weiss, 1996; Dulcan et al., 1997; Taylor et al., 1994; Coffey, 1997). Estudos sobre estimulantes associado a déficit de altura e peso não suportam a prática comum de feriados terapêuticos.

A estratégia clínica de tratamento com estimulantes usando feriado terapêutico durante os fins de semana é comum em crianças se os sintomas básicos do transtorno são mais severos na escola e se os pais pensam que um tempo livre da droga não produzirá adversidades para a criança e a família (Spencer et al., 1996; Weiss, 1996; Dulcan et al., 1997; Taylor et al., 1994; Coffey, 1997). Finais de semana sem a droga podem liberar a criança dos efeitos colaterais do fármaco, aumentando a aderência ao tratamento e os benefícios obtidos com o uso do medicamento. A diminuição do efeito de supressão do apetite pode levar a um aumento do consumo de calorias, o que preveniria uma perda de peso não desejada ou um não ganho de peso. Outra situação clínica onde a pausa na administração de MFD parece estar indicada é aquela onde o adolescente com TDAH faz uso de drogas lícitas ou ilícitas nos fins de semana. A parada na administração do MFD nos fins de semana evita possíveis interações entre substâncias até que se consiga a parada do uso de drogas.

Greenhill et al. (2001) observaram 289 indivíduos por 28 dias corridos (incluindo, portanto, 4 fins de semana) com doses que variavam aleatoriamente entre placebo, dose baixa, dose média e dose alta de estimulante no único ensaio clínico disponível na literatura que avaliou como objetivo secundário a eficácia do feriado terapêutico. Os resultados sugerem que a manutenção da medicação no fim de semana está associada a maior eficácia nestes dias de acordo com relato dos pais. Este estudo, no entanto, utiliza amostra restrita a faixa etária entre 7 e 9,9 anos, não avalia eficácia de acordo com o relato dos professores no primeiro dia após o feriado, não avalia alteração na tolerabilidade e utiliza uma metodologia onde a criança pode receber no mesmo fim de semana dose alta no sábado e placebo no domingo (esquema de administração aleatório). Embora esta estratégia proteja o estudo contra o efeito de ordem de administração do fármaco, ela faz

pouco sentido clínico, na medida em que não respeita a prática clínica em que os pacientes usam doses crescentes e constantes do fármaco. Desta forma, o possível ganho em validade interna, implica em importante perda em validade externa.

Já a pausa da administração da medicação no verão ou nas férias pode auxiliar a avaliação do clínico sobre o grau de persistência dos sintomas através da observação do paciente sem a droga. Pode se obter uma informação importante sobre a necessidade ou não de se continuar o tratamento farmacológico (Wallick e Greenhill, 1997). A recomendação de feriado terapêutico precisa ser avaliada com cuidado pelo risco de exacerbação dos sintomas com a descontinuação do fármaco (Wallick e Greenhill, 1997).

Sabe-se que 30 por cento dos indivíduos afetados não respondem ou podem não tolerar o tratamento com estimulantes (Wilens e Biederman, 1992). Outras alternativas tem sido estudadas e avaliadas, contudo até agora deixam a desejar quanto a eficácia e/ou tolerabilidade (Spencer et al., 1996). Mais de 25 estudos apontam a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADT) no TDAH. A maioria dos estudos restringe-se a crianças em idade escolar (Spencer et al., 1996). Clinicamente, os ADT são indicados nos casos em que não há resposta aos estimulantes e na presença de comorbidade com Transtornos de Tique ou Enurese (Correa Filho e Rohde., 1999). A dosagem adequada de imipramina situa-se na faixa entre 2 a 5 mg/kg/dia. Existem, na literatura mundial, alguns relatos de morte súbita em crianças em uso de desipramina. Muito provavelmente estas mortes não se relacionem diretamente ao uso da medicação. Entretanto, por cautela, deve-se sempre monitorizar, através de eletrocardiograma, qualquer criança recebendo ADT, antes e durante o tratamento (Gutgesell et al., 1999). Recentemente, um estudo de meta-análise sobre uso da clonidina no TDAH encontrou um efeito positivo nos sintomas; sua

efetividade pode ser comparada a dos antidepressivos tricíclicos (Connor, Fletcher e Swanson, 1999). Seu uso é indicado quando houver presença de comorbidades que contraindiquem o uso dos estimulantes ou quando estes não forem tolerados. As doses utilizadas situam-se entre 0,03 e 0,05 mg/kg/dia e a principal contra-indicação é a preexistência de distúrbios da condução cardíaca, devido aos seus efeitos colaterais relacionados com alterações cardiovasculares (Wilens e Spencer, 1999). Entretanto, clinicamente, ela tem sido associada aos estimulantes, principalmente nos casos em que o uso isolado dos últimos produz alterações do sono ou rebote sintomatológico no final do dia. Alguns estudos também demonstram a eficácia de outros antidepressivos no TDAH, principalmente o bupropion. A dosagem de bupropion utilizada é de 1,5 a 6 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 tomadas; doses acima de 450 mg/dia aumentam muito significativamente o risco de convulsões que é a principal limitação para sua utilização (Rohde et al.,2000).

3. JUSTIFICATIVA

A efetividade do MFD no tratamento do TDAH está claramente demonstrada. Embora a estratégia clínica de pausa na administração de MFD nos finais de semana no tratamento medicamentoso do transtorno seja freqüentemente utilizada, apenas um ensaio clínico randomizado avaliou a alteração da eficácia com a utilização da pausa.

Trata-se de um estudo factível em um hospital universitário como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre e seus objetivos globais são inéditos na literatura (avaliação de eficácia e tolerabilidade da pausa por diferentes informantes). A repercussão clínica do estudo é significativa, na medida que a estratégia de pausa na administração de MFD nos finais de semana é amplamente utilizada sem dados científicos suficientes demonstrando a sua adequação.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a efetividade do metilfenidato quando utilizado com pausa na sua administração durante os finais de semana em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar se a pausa na administração de metilfenidato durante os finais de semana implica alteração de eficácia do fármaco em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH, utilizando os pais como fonte de informação sobre os sintomas.
- Avaliar se a pausa na administração de metilfenidato durante os finais de semana implica alteração de tolerabilidade do fármaco em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH, utilizando os pais como fonte de informação sobre os efeitos adversos da medicação.
- Avaliar se a pausa na administração de metilfenidato durante os finais de semana implica alteração de eficácia do fármaco na escola no dia posterior à pausa (segunda-feira) em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH, utilizando o professor como fonte de informação sobre os sintomas.

- Avaliar qual dose de metilfenidato (em mg/kg/dia) está associada a maior eficácia do fármaco em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH, utilizando pais e professores como fonte de informação sobre os sintomas.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Feito o diagnóstico de TDAH, o paciente e ao menos um de seus responsáveis receberam uma explicação sobre o presente trabalho, lendo-se também o Termo de Consentimento Pós-informação (ANEXO 2), assim optando ou não pela inclusão da criança no estudo. Em caso de concordância, o responsável assinou e o paciente o assentiu verbalmente o seu consentimento.

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abikoff, H.; Gittelman, R. Hyperactive children treated with stimulants. *Arch Gen Psychiatry*, 42:953-961, 1985a.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention – Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 36 (10 suppl):85S-121S, 1997.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Summary of the Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents and Adults. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 40(11):1352-1355, 2001.
4. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics*, 108:1033-1044, 2001.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM IV). *American Psychiatry Association*, Washington D.C., 4 ed., 1994.
6. Angold, A.; Costello, E. J. Depressive Comorbidity in Children and Adolescents: Empirical, Theoretical, and Methodological Issues. *Am J Psychiatry*, 150(12):1779-1791, 1993.
7. Barbosa, G. A. Transtornos Hipercinéticos. *Infanto*, 3:12-19, 1995.

8. Barkley, R. A.; Murray, M. B.; Edelbrock, C.; Robbins, K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficits hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86:2:184-192, 1990.
9. Biederman, J.; Faraone, S.; Mick, E.; Moore, P.; Lelon, E. Child Behavior Checklist Findings Further Support Comorbidity between ADHD and Major Depression in a Referred Sample. *J Am Acad Child Adolesc*, 35(6):734-742, 1996a.
10. Biederman, J.; Faraone, S.; Mick, E.; Wozniak, J.; Chen, L.; Ouellette, C.; Marrs, A.; Moore, P.; Garcia, J.; Mennin, D.; Lelon, E. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Juvenile Mania: an Overlooked Comorbidity?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(8):997-1008, 1996b.
11. Biederman, J.; Faraone, S. V.; Keenan, K.; Benjamin, J.; Krifcher, B.; Moore, C.; Sprich-Buckminster, S.; Ugaglia, K.; Jellinek, M. S.; Steingard, R.; Spender, T.; Norman, D.; Kolodny, R.; Kraus, I.; Perrin, J.; Keller, M. B.; Tsuang, M. T. Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49(9):728-738, 1992.
12. Biederman, J.; Lapey, K. A.; Milberger, S.; Faraone, S. V.; Reed, E. D.; Seidman, L. J. Motor Preference, Major Depression and Psychosocial Dysfunction Among Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal Psychiat. Res.*, 28:171-182, 1994.

13. Biederman, J.; Wilens, T.; Mick, E.; Faraone, S. V.; Weber, W.; Curtis, S.; Thornell, A.; Pfister, K.; Jetton, J. G.; Soriano, J. Is ADHD a Risk Factor for Psychoactive Substance Use Disorders? Findings From a Four-Year Prospective Follow-Up Study". *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36(1):21-29, 1997.
14. Biederman, J.; Wilens, T. E.; Mick, E.; Faraone, S. V.; Spencer, T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 15;44(4):269-73.
15. Biederman, J.; Newcorn, J.; Sprich, S. Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Conduct, Depressive, Anxiety, and Other Disorders. *Am J Psychiatry*, 148(5):564-77, 1991b.
16. Biederman, J.; Wilens, T.; Spencer, T. e cols. Diagnosis and Treatment of Adult ADHD. Em: Pollack, M.H., Otto, M.W., Rosenbaum, J.F. (Eds.). *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies*, New York, 380-406, 1996c.
17. Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents Receiving Psycotropic Drugs. *Circulation*, 99:979-982, 1999.
18. Coffey, B. J. Attention Deficit Hyperativity Disorder. In: Noshpitz, J. D. *Handbook of Child and Adolescent Psychiatry*, New York:John Wiley & Sons, 1997.
19. Connor, D. F.; Fletcher, K. E.; Swanson, J. M. A Meta-Analysis of Clonidine for Symptoms of Attention- Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(12):1551-1559, 1999.

20. Correa Filho, A. G.; Rohde, L. A. Árvore de decisão terapêutica do uso de psicofármacos no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e comorbidades em crianças. *Infanto*, 6(2):83-91, 1998.
21. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:11, 2001.
22. Dulcan, M. Using psychostimulants to treat behavioral disorder of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1:7-20, 1990.
23. Dulcan, M.; Dunne, J. E.; Ayres, W.; Arnold, V.; Benson, S.; Bernet, W.; Bukstein, O.; Kinlan, J.; Leonard, H.; Licamele, W.; McClellan, J. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(Supplement): 85-121, 1997.
24. Eyestone, L. L.; Howell, R. J. An Epidemiological Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Major Depression in Male Prison Population. *Bull Am Acad Psychiatry Law*, 22(2):181-193, 1994.
25. Fergusson, D. M.; Lynskey, M. T.; Horwood, L. J. Conduct Problems and Attention Deficit Behaviour in Middle Childhood and Cannabis Use by Age 15. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 27:673-682, 1993b.
26. Gainetdinov, R. R.; Wetsel, W. C.; Jones, S. R.; Levin, E. D.; Jaber, M.; Caron, M.G. Role of serotonin in the paradoxical calming effect os psychoestimulants on hyperactivity. *Science*, 283:397-401, 1999.

27. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive Boys Almost Grown Up. *Arch Gen Psychiatry*, 42 (10):937-46, 1985.
28. Goldman, L. S.; Genel, M.; Bezman, R. J.; Slanetz, P. J. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*, 279:1100-1107, 1998.
29. Gordon, N. Learning Disorders and Delinquency. *Brain & Development*, 15(3):169-172, 1993.
30. Green, W. H. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology. Baltimore:Williams & Wilkens, 1995.
31. Greenhill, L. L.; Abikoff, H. B.; Arnold, L. E.; Cantwell, D. P.; Conners, C. K.; Elliott, G.; Hechtman, L.; Hinshaw, S. P.; Hoza, B.; Jensen, P. S.; March, J. S.; Newcorn, J.; Pelham, W. E.; Severe, J. B.; Swanson, J. M.; Vitiello, B.; Wells, K. Medication treatment strategies in the MTA study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1304-1313, 1996.
32. Greenhill, L. L.; Swanson, J. M.; Vitiello, B.; Davies, M.; Clevenger, W.; Wu, M.; Arnold, L. E.; Abikoff, H. B.; Bukstein, O. G.; Conners, C. K.; Elliott, G. R.; Hechtman, L.; Hinshaw, S. P.; Hoza, B.; Jensen, P. S.; Kraemer, H. C.; March, J. S.; Newcorn, J. H.; Severe, J. B.; Wells, K.; Wigal, T. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(2):180-187, 2001.
33. Greenhill, L. L.; Halperin, J. M.; Abikoff, H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(5):503-512, 1999.

34. Gutgesell, H.; Atkins, D.; Barst, R.; Buck, M.; Franklin, W.; Humes, R, Ringel R, Shaddy R, Taubert KA. Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents Receiving Psychotropic Drugs. *Circulation* 1999; 99: 979-982.
35. Hoffman, B. B.; Lefkowitz, R. J. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Goodman & Gilman'S, *The pharmacological basis of therapeutics*, pp 199-248, 9^a ed., 1995.
36. Horner, B. R.; Scheibe, K. E. Prevalence and Implications of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Among Adolescents in Treatment for Substance Abuse. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36(1):30-36, 1997.
37. Humphries, T.; Koltun, H.; Malone, M.; Roberts, W. Teacher-Identified Oral Language Difficulties Among Boys with Attention Problems. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 15(2):92-98, 1994.
38. James RS, Sharp WS, Bastain TM, Lee PP, Walter JM, Czarnolewski M, Castellanos FX. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(11):1268-76, 2001.
39. Klein, R. G.; Abikoff, H.; Barkley, R. A. et al. Clinical Trials in Children and Adolescents. In: *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs: Principles and Guidelines*, 1994.
40. Klein, R. G.; Manuzza, S. Hyperactive Boys almost Grown up: III Methylphenidate effects un ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1131-1134, 1988.
41. Loeber R, Green SM, Keenan K, Lahey BB. (1995). Which Boys Will Fare Worse? Early Predictors of the Onset of Conduct Disorder in a Six-Year Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(4):499-509, 1995.

42. Macdonald, V. M.; Achenbach, T. M. Attention Problems versus Conduct Problems as Six-Year Predictors of Problem Scores in a National Sample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35(9):1237-1246, 1996.
43. Milberger, S.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Chen, L.; Jones J. ADHD Is Associated With Early Initiation of Cigarette Smoking in Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry*, 36(1):37-44, 1997.
44. Nolan, E. E.; Sverd, J.; Gadow, K. D.; Sprafkin, J.; Ezor, S. N. Associated Psychopathology in Children with Both ADHD and Chronic Tic Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35(12):1622-1630, 1996.
45. Organização Mundial de Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre:Editora Artes Médicas, 1993.
46. Perrin, S.; Last, C. G. Relationship between ADHD and Anxiety in Boys:Results from a Family Study". *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35(8):988-996, 1996.
47. Plizka, S. R.; Browner, R. G.; Olvera, R. L.; Wynne, S. K. A double-blind placebo-controlled study of aderall and methyphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperativity disorder. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 39(5):619-626, 2000.
48. Rey, J. M. Comorbidity Between Disruptive Disorders and Depression in Referred Adolescents. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28:106-113, 1994.

49. Richters, J. E.; Arnold, L. E.; Jensen, P. S.; Abikoff, H.; Conners, C. K.; Greenhill, L. L.; Hechtman, L.; Hinshaw, S. P.; Pelham, W. E.; Swanson, J.M. NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD. I: background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(8):987-1000, 1995.
50. Rohde, L. A.; Barbosa, G.; Polanczyk, G.; Eizirik, M.; Rasmussen, E. R.; Neuman, R. J.; Todd, R. D. Factor and Latent Class Analyses of DSM-IV ADHD symptoms in a school sample of Brazilian Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6):711-718, 2001.
51. Rohde, L. A.; Barbosa, G.; Tramontina, S.; Polanczyk, G. V. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(supl II), 2000.
52. Rohde, L. A.; Biederman, J.; Busnello, E. A.; Zimmermann, H.; Schmitz, M.; Martins, S.; Tramontina, S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:716-722, 1999.
53. Safer, D.; Zito, J.; Fine, E. Increased methylphenidate usage for attention deficit hyperactivity disorder in 1990s. *Pediatrics*, 98:1084-1088, 1996.
54. Satterfield, J.; Swanson, J.; Schell, A.; Lee, F. Prediction of Antisocial Behavior in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Boys from Aggression/Defiance Scores. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 33(2):185-90, 1994.
55. Schachar, R.; Tannock, R. Test of Four Hypotheses for the Comorbidity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(5):639-648, 1995.

56. Schubiner, H.; Tzelepis, A.; Isaacson, J. H.; Warbasse, L.H.; Zacharek, M.; Musial, J. The Dual Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse: Case Reports and Literature Review. *J Clin Psychiatry*, 56:146-150, 1995.
57. Schweri, M. M.; Skolnick, P.; Rafferty, M. F.; Rice, K. C.; Janowsky, A. J.; Paul, S. M. [³H]Threo (+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydrophenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem*, 45:1062-1070, 1985.
58. Seidman, L. J.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Milberger, S.; Norman, D.; Seiverd, K.; Benedict, K.; Guite, J.; Mick, E.; Kiely, K. Effects of Family History and Comorbidity on the Neuropsychological Performance of Children with ADHD: Preliminary Findings. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 34(8):1015-1024, 1995.
59. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Harding, M.; O'Donnell, D.; Griffin, S. Pharmacotherapy of Attention-deficit Hyperactivity Disorder Across the Life Cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(4):409-28, 1996.
60. Stanford, L. D.; Hynd, W. G. Congruence of Behavioral Symptomatology in Children with ADD/H, ADD/WO, and Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 27:243-253, 1994.
61. Taylor, E. Syndromes of attention-deficit and overactivity In: Rutter, M. & Taylor, E. & Hersov, L. eds. *Child and Adolescent Psychiatry*, London:Blackwell Scientific, 1994.
62. The MTA Cooperative Group. A 14- Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention- Deficit/ Hyperativity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073-1086, 1999.

63. Vitiello, B.; Severe, J. B.; Greenhill, L. L.; Arnold, L. E.; Abikoff, H. B.; Bukstein, O. G.; Elliott, G. R.; Hechtman, L.; Jensen, P. S.; Hinshaw, S. P.; March, J. S.; Newcorn, J. H.; Swanson, J. M.; Cantwell, D. P. Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,40(2):188-96, 2001.
64. Vitiello, B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: posible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001.
65. Wallick, B.; Greenhill, L.; Wiener, J. M. Attention-Deficit/ Hyperactivity disorder In: Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. American Psychiatry Press, 2 ed., 1997.
66. Weiss, G. Attention Deficit Hyperactivity Disorders. In: Lewis, M. ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Baltimore:Willians & Wilkins, 2 ed., 1996.
67. Werry, J. M.; Aman, M. G. Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents. New York:Plenum Medical Book Company, 2ed., 1999.
68. West, S. A.; McElroy, S. L.; Strakowski, S. M.; Keck, P. E. Jr.; McConville, B. J.Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents Mania. *Am J Psychiatry*, 152(2):271-273, 1995.
69. Wilens, T. E.; Biederman, J.; Spencer, T. J.; Frances, R. J. Comorbidity of Attention-Deficit Hyperactivity and Psychoactive Substance Use Disorders. *Hospital and Community Psychiatry*, 45(5):421-435, 1994.

70. Wilens, T. E.; Biederman, J. The stimulants. *Psychiatric Clin North Am*, 15:191-222, 1992.
71. Wilens, T. E.; Spencer, T. Combining Methylphenidate and Clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(5):614-616, 1999.
72. Windle, M. A. Retrospective Measure of Childhood Behavior Problems and Its Use in Predicting Adolescent Problem Behaviors. *J Stud Alcohol*, 54:422-431, 1993.
73. Zarin, D. A.; Suarez, A. P.; Pincus, H. A.; Kupersanin, E.; Zito, J. M. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:1262-1270, 1998.

**WEEKEND HOLIDAYS WITH METHYLPHENIDATE USE IN ADHD CHILDREN: A
RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

Sílvia Martins M.D.; Silzá Tramontina, M.D., M.Sc., Guilherme Polanczyk, M.D.;
Mariana. Eizirik, M.D.; Tomas Spencer, M.D., Joseph Biederman, M.D.;
Luis. A. Rohde M.D., Sc.D.

Dr. Martins is Child and Adolescent Psychiatrist in the ADHD outpatient clinic; Dr. Tramontina is Clinical Instructor in the Child Psychiatric Department; Dr. Polanczyk and Dr. Eizirik were medical students when the study was conducted; Dr. Rohde is Professor of Child and Adolescent Psychiatry; All are affiliated with the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Dr. Biederman and Dr. Spencer are Professors of Psychiatry, Harvard Medical School. 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.

This work was partially supported by a research fund from Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Bio-statistician consultant: Mario Wagner, M.D., Sc.D. Professor of Epidemiology and Bio-Statistics, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

Running title: Weekend holidays and Methylphenidate

Word count: 3633 (abstract and text); 4781 (total).

ABSTRACT

Objective: To assess whether the weekend drug holidays in methylphenidate (MPH) administration changes the efficacy and tolerability to the medication in male children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). **Methods:** In a 28-day, double-blind, placebo-controlled, randomized, fixed dose escalating, parallel-group trial, 21 ADHD youths received daily MPH treatment while 19 ADHD youths received MPH during weekdays and placebo on weekends for 4 weeks. Parental scores on the Conners Abbreviated Rating Scale (ABRS) were used to assess ADHD symptoms during the weekend and teachers scores on the ABRS in the first school day after the weekend were assessed. Parental scores on the Barkley's Side Effect Rating Scale were used to measure side effects on weekends. **Results:** Both groups significantly reduced ADHD symptoms as assessed by the ABRS over time as the dose increased. Repeated-measures ANOVAs failed to document any meaningful effect on both parental and teachers ratings in the ABRS between groups. Respectively, a trend for significance and a marginal significance were detected for group assignment when severity of decreased appetite ($F = 3.18$, $d.f. = 1$, $p = 0.08$), and insomnia ($F = 3.96$, $d.f. = 1$, $p = 0.05$) were assessed. **Conclusion:** Our findings suggest that the pause in the administration of MPH during the weekends in male ADHD children is not associated with significant decrease in efficacy during the weekend and it might reduce insomnia and decreased appetite in the same period, facilitating adherence to medication.

Key words: methylphenidate, ADHD, therapeutic holiday.

INTRODUCTION

Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders of childhood, affecting 3%-6% of school age children. It is one of the greatest clinical and public health problems of children and adolescents in the United States, and is associated to morbidity and disability in children, adolescents and even adults. It has a severe social impact in terms of financial cost, family stress, harm to academic activities and negative effects on self-esteem (Barkley et al., 1990a; Spencer et al., 1996).

Many studies have clearly documented the short term efficacy of stimulants in reducing the symptoms of ADHD, as well as in improving the functioning of several other domains (American Academy of Pediatrics 2001; Spencer et al, 1996). Recently, The National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) extended the efficacy shown to 14 months (MTA Cooperative Group 1999). Studies suggest that the stimulants improve the ADHD symptoms to an equal extent (American Academy of Pediatrics 2001). Methylphenidate (MPH) appears to be the stimulant most widely prescribed by psychiatrists in the United States (Zarin et al. 1998), and it is the only stimulant medication available in Brazil.

The stimulants are generally well tolerated by most patients, with infrequent toxicity. Barkley et al. (1990b) studied the frequency and the severity of 17 side effects presumably associated to the stimulants in a double blind, placebo-controlled study, assessing methylphenidate at doses of 0.3 and 0.5 mg/Kg, twice a day, in 83 children with ADHD.

Only loss of appetite, insomnia, stomach pains and headache proved significantly more associated to the two doses of medication than to the placebo.

Therapeutic holiday is a medication-free period during its systematic use. This pause can be established on weekends, i.e., during a pause in the use of the medication established as 2 days at every 5 of use (Spencer et al., 1996; Weiss, 1996; Dulcan et al., 1997; Taylor et al., 1994; Coffey, 1997). Weekends off the drug can release a child from side effects of the medication, increasing compliance with treatment. The reduction of the appetite-suppressant effect could lead to an increased consumption of calories, which would prevent an undesired weight loss or not gaining weight (Spencer et al., 1996). Greenhill et al. (2001) evaluated 289 ADHD children for 28 days, with pharmacological intervention varying randomly among placebo, low, medium and high doses of MPH. The results suggest that the maintenance on medication on the weekend is associated to the higher efficacy on those days, according to the parents' report. However, this study only included children between 7 and 9.9 years of age, it does not assess efficacy through the teachers' report on the first day after the holiday, and it does not assess change in tolerability.

The main objective of the present study is to verify whether there is a change in efficacy and tolerability when a pause in the administration of MPH on the weekend (weekend holiday) is implemented in children with ADHD. Our main hypotheses are: 1) the pause in MPH administration on the weekend (weekend holiday) does not alter the efficacy of the medication; 2) the pause in MPH administration on the weekend increases tolerability to the medication.

MATERIAL AND METHODS

Sample

The sample was ascertained from the ADHD outpatient clinic at the Child and Adolescent Psychiatric Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). 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.

All families of children who fulfilled inclusion criteria and did not present any condition for exclusion from the study were invited to participate. The inclusion criteria were: a) ADHD diagnosis according to the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994); b) age between 6 and 14 years; c) male sex; d) education level between the 1st and 8th elementary grade. The exclusion criteria were: a) presence of significant neurological or clinical disease; b) presence of bipolar disorder or substance abuse/dependence disorder; c) use of any psychiatric medication in the last 6 months, including MPH; d) estimated IQ lower than 65.

Parents provided written informed consent and children or adolescents provided verbal assent to participate. This investigation was approved by the Ethical Committee of the HCPA (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America - IRB 00000921).

Diagnostic Procedures

The diagnosis of ADHD with or without comorbidity is achieved in our clinic through a three-stage process: a) evaluation with a semi-structured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS-E) (Orvaschel 1985), modified to assess DSM-IV criteria and applied to the parents by trained assistants. Inter-rater reliability for the ADHD diagnosis was evaluated previously (Kappas from 0.77 to 1, $p < 0.001$) b) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee; c) clinical evaluation of ADHD and comorbid conditions using DSM-IV criteria by a child psychiatrist who previously receive the results of the K-SADS-E. Interviews with parents (usually the mother) and the child or adolescent are conducted. Information about the symptoms in the school environment are obtained through the use of the Attention Problems scale of the CBCL-Teacher Report Form (TRF) (Achenbach 1991), which includes items related to ADHD behaviors in the classroom. When a diagnostic disagreement occurs in the three-stage process, priority is given to diagnoses derived from clinical interviews (The ADHD Molecular Genetics Network 2000; Roman et al 2001).

In addition, information about socio-demographic data were systematically collected from the parents for the purpose of this study. Cognitive evaluation relied on the vocabulary and block design sub tests of the Wechsler Intelligence Scale - Third edition (WISC - III) (Wechsler 1991) administered by a trained psychologist to estimate the children overall IQ (Thiruchelvam et al 2001).

Study Design

This is a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial, lasting 4 weeks. The patients with an established diagnosis of ADHD who fulfilled the criteria for inclusion in the study were randomized to groups based on a computer derival algorithm (EPIINFO.06) (Dean et al., 1995).

Pharmacological Intervention

The children were assigned to placebo or methylphenidate. During the week, both groups received MPH. On weekends the test group used placebo, and the other group continued to use methylphenidate. Treatment with stimulants began with a dose of 0.3mg/Kg/day on the first week. The dose was raised to 0.50 mg/Kg/day on the second week and to 0.70 mg/Kg/day on the third and fourth weeks, unless adverse effects would had prevented its increase. The treatment was administered orally, in individual doses, twice a day, after breakfast and lunch (James et al., 2001). Both pills, methylphenidate and placebo, were manufactured by a pharmaceutical company (NOVARTIS), were of the same shape and color, and were supplied to the patients in blister packs labeled with their names, date of administration, dose of the day and schedule. Compliance was checked by returning the blister packs used each week, when the pills were counted. NOVARTIS supplied the medication at no cost and without restrictions. No funding was requested or received from any commercial entity.

Assessment of Efficacy and Side Effects

The primary efficacy assessment was the change in the 10-item Conners Abbreviated Rating Scale (ABRS) from baseline (Conners and Barkley 1985). The ABRS is a valid and reliable instrument frequently used as a primary outcome measure in clinical trials of ADHD. This instrument yields scores from 0 to 30 (Conners and Barkley 1985). The 10 ABRS items were used to assess the efficacy both with the parents and the teachers. Before the beginning of the intervention (MPH or placebo), the patients' parents answer the ABRS in a clinical interview, and the teachers fulfilled the instrument in a interview at school. ADHD symptoms at home on weekends were evaluated retrospectively with parents on every Monday (7th, 14th, 21st, and 28th days of the protocol) using the ABRS. ADHD symptoms at school in the first day after the weekend (Mondays) were checked with teachers immediately after class using also the ABRS.

In addition, children were retrospectively assessed on side effects of the drug on weekends with their parents on every Monday, by means of the *Barkley Side Effect Rating Scale* (SERS). The SERS is a scale that lists side effects attributed to the stimulants (17 effects). The severity of each symptom is scored from 0 to 9 (Barkley et al., 1990b). Recent investigations have used two general scores: a) the number of symptoms; b) severity of symptoms (James et al. , 2001).

Data analyses

Baseline patient demographic characteristics, IQ and ADHD symptoms in the two groups (with and without pause in the administration of MPH) were compared using the

χ^2 test or Fisher's Exact Test (categorical variables) and the Student T test (continuous variables). For the ABRS and the SERS, the effects of treatment group assignment (two levels, between subjects), dose (five levels, within subjects) and the interaction of these two factors were examined by repeated-measures ANOVA. Although no data were missed on both scales using the parents as a source of information, some teacher scores in the ABRS were missed due to the child's absence from school on a specific day of evaluation or when a day of evaluation was part of the school vacation period. No more than 8.5 % of the ABRS teacher data were missing. Since ABRS teacher scores for the five days of evaluation followed a linear distribution, we used linear interpolation to estimate the missing data (Altman, 1991). A significance level of 5% was accepted in these comparisons. Since significant differences were found in both parent and teacher's ABRS scores among different doses, several paired-samples T Tests were performed to detect which doses were significantly different from others. In these analyses, an adjustment of the p-value for multiple comparisons was performed (Bonferroni adjustment). All tests were two-tailed.

RESULTS

Pretreatment patient characteristics

The sample was comprised of 40 children and adolescents, 21 in the group to which MPH was administered on the weekend (MPH group) and 19 in the group that received placebo on the weekend (placebo group). All families of children that fulfilled inclusion and exclusion criteria who were invited accepted to participate in the study. The children's demographic characteristics, IQ, type of ADHD, and basal scores in attention problem

scales of the TRF and the CBCL are presented in Table 1. No significant difference was found in any of these measures between the groups.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

In addition, there was no significant difference in the prevalence of comorbidities between groups. The main comorbidity in both groups was other disruptive behavior disorder (conduct or oppositional defiant disorder) (MPH group = 57.2 %; Placebo group 57.9 %). Anxiety Disorders and Depressive Disorders were respectively found in 9.5 % and 4.8 % of the subjects in the MPH group and in 15.8 % and 10.5 % of the subjects in the placebo group.

Adherence to protocol

Five children brought blister packs containing medication/placebo on evaluation days (7th, 14th, 21st, or 28th day) (3 in the MPH group and 2 in the placebo group). All the parents of these 5 subjects reported that they had forgotten to give MPH or placebo to their children on a specific day. In the MPH group, while one patient did not receive the second dose on Thursday of the second week, another forgot to take the second dose on Sunday of the third week and both doses on Monday of the fourth week (the last day of the protocol). The third did not receive both doses on Sunday of the third week. In the placebo group, only one patient forgot to take the morning dose on Monday of the second week. The other did not receive two doses on weekdays. All the other families reported that the children had taken MPH / placebo twice a day after breakfast and lunch. Since the findings in all analyses (repeated-measures ANOVAs and paired-samples T Tests) were not significantly

modified by the exclusion of the 2 subjects from the MPH group that did not receive a few doses appropriately on weekends or on Mondays, we included those patients in the analysis. There was no significant difference in the dose of medication/placebo either in mg/kg/day or mg/day between the two groups. In one patient from the MPH group, the dose of 0.5mg/kg/day was maintained in the 3rd (21 days) and 4th (28 days) evaluation, since side effects (decreased appetite) did not allow increasing the dosage to 0.7 mg/kg/day. Although the findings in all analyses (repeated-measures ANOVAs and paired-samples T Tests) were not significantly modified by the exclusion of this subject, we presented data from all paired-samples T Tests (used to detect differences among doses) without using this subject in analyses. Since our main interest in repeated-measures ANOVAs was to verify the effect of group assignment, and even findings regarding dose effect did not significantly change by keeping this subject, we did not exclude him from these analyses.

Parent ratings in the ABRS (efficacy at home during the weekend)

No significant difference was detected in basal ABRS parent ratings between the MPH and the placebo group. Repeated-measures ANOVA yielded significant dose effects on parent ratings in the ABRS ($F = 24.37$, d.f. = 4, $p < 0.001$). However, no significant effect was detected for group assignment ($F = 0.45$, d.f. = 1, $p = 0.51$), and for the interaction between dose and group assignment ($F = 0.96$, d.f. = 4, $p = 0.43$) (see Figure 1a). Since a dose effect was detected in parent ratings in the ABRS, 10 paired-samples T Tests were performed comparing different doses during the 5 days of evaluation (pre-treatment, 0.3 mg/kg/day on the 7th day, 0.5 mg/kg/day on the 14th day; 0.7 mg/kg/day on the 21st day; 0.7 mg/kg/day on the 28th day). After a Bonferroni adjustment for multiple

comparisons (accepted $p \leq 0.005$), doses of 0.5 mg/kg/day on the 14th day and of 0.7 mg/kg/day either on the 21st or on the 28th day were associated to significantly lower ABRS scores than pretreatment (without medication) and doses of 0.3 mg/kg/day on the 7th day. No significant differences were found between doses of 0.5 mg/kg/day on the 14th day, 0.7 mg/kg/day on the 21st day, and/or 0.7 mg/kg/day on the 28th day.

Teacher ratings in the ABRS (efficacy on the first school day after the weekend)

No significant difference was detected in baseline ABRS teacher ratings between the MPH and the placebo group. The attenuation of absolute ABRS teacher scores during the 28 days of the protocol was greater than the one found in parent ratings. Repeated-measures ANOVA revealed that dose had a significant effect on teacher ratings in the ABRS ($F = 74.27$, d.f. = 4, $p < 0.001$). Similarly to parent ANOVAs, no significant effect was detected for group assignment ($F = 2.04$, d.f. = 1, $p = 0.16$), and for the interaction between dose and group assignment ($F = 1.47$, d.f. = 4, $p = 0.21$). (see Figure 1b). Again, a dose effect was detected on teacher ratings in the ABRS. Thus, 10 paired-samples T Tests were performed comparing different doses during the 5 days of evaluation (pretreatment, 0.3 mg/kg/day on the 7th day, 0.5 mg/kg/day on the 14th day; 0.7 mg/kg/day on the 21st day; 0.7 mg/kg/day on the 28th day). After a Bonferroni adjustment for multiple comparisons (accepted $p \leq 0.005$), similar to parent paired-samples T Tests, doses of 0.5 mg/kg/day on the 14th day and of 0.7 mg/kg/day either on the 21st or on the 28th day were associated to significantly lower ABRS scores than pretreatment (without medication) and doses of 0.3 mg/kg/day in the 7th day. No significant differences were found among doses of 0.5

mg/kg/day on the 14th day, 0.7 mg/kg/day on the 21st day, and/or 0.7 mg/kg/day on the 28th day.

INSERT FIGURES 1a AND 1b ABOUT HERE

Parent ratings in the SERS (tolerability at home during the weekend)

Barkley's Side Effect Rating Scale (SERS) provides two main scores: one indicating the number of adverse effects reported (SERS-N) and the other the mean severity of reported adverse effects (SERS-S). Repeated-measures ANOVA yielded significant dose effects on parent ratings in the SERS-N ($F = 4.43$, $d.f. = 4$, $p = 0.002$). However, no significant effect was detected for group assignment ($F = 2.04$, $d.f. = 1$, $p = 0.16$), and for the interaction between dose and group assignment ($F = 1.64$, $d.f. = 4$, $p = 0.17$). Furthermore, repeated-measures ANOVA revealed that the dose had also a significant effect on parent ratings in the SERS-S ($F = 8.11$, $d.f. = 4$, $p < 0.001$). Similarly to SRRS-N, no significant effect was detected for group assignment ($F = 0.02$, $d.f. = 1$, $p = 0.89$), and for the interaction between dose and group assignment ($F = 1.67$, $d.f. = 4$, $p = 0.16$). Since previous investigations have demonstrated that decreased appetite and insomnia are two of the best documented side effects with the use of MPH (Barkley et al., 1990; Vitiello, 2001), we also performed repeated-measures ANOVAs to assess the effect of group assignment on these two side effect. Regarding decreased appetite, a significant effect was detected for dose ($F = 3.20$, $d.f. = 4$, $p = 0.02$), and a trend for significance was detected for group assignment ($F = 3.18$, $d.f. = 1$, $p = 0.08$). No significant effect was found for the interaction between dose and group assignment ($F = 1.17$, $d.f. = 4$, $p = 0.33$) (see Figure 2a). Regarding insomnia, a marginal significance was detected for group

assignment ($F = 3.96$, $d.f. = 1$, $p = 0.05$). No significant effect was found for dose ($F = 0.37$, $d.f. = 4$, $p = 0.83$) and for the interaction between dose and group assignment ($F = 0.60$, $d.f. = 4$, $p = 0.66$) (see Figure 2b).

INSERT FIGURE 2a AND 2b ABOUT HERE

DISCUSSION

In this study, no differences were found between the group that received methylphenidate and the group that received placebo on the weekend regarding the efficacy of the stimulant in reducing the symptoms of ADHD on the weekend, when the parents were used as a source of information. The efficacy of the MPH in reducing the symptoms of the disorder at school on the first day after the weekend was also not significantly different between the groups as assessed by the teachers. Both groups significantly reduced the symptoms of ADHD over time and/or with the increase of doses. Furthermore, no significant difference was found between the groups as regards the number of side effects and the severity of these effects during the weekends in the assessment performed with the parents. However, the group that had the pause presented a trend towards a smaller decrease in appetite and insomnia on weekends than the group that did not have the pause.

Only one study was found in the literature assessing the change of efficacy with the pause in the administration of MPH on weekends. Greenhill et al. (2001) observed 289 ADHD children for 28 days (including, therefore, 4 weekends) with pharmacological intervention that varied randomly among placebo and low, medium and high MPH doses.

Although the primary objective of this study was to assess the best dose of MPH, the results suggest that maintaining the medication on the weekend is associated to the highest efficacy on those days according to the parents' report. This study, however, uses a sample limited to the age group from 7 to 9.9 years, and it does not assess efficacy according to the teachers' report on the first day after the holiday. In addition, it does not assess a change in tolerability and it uses a methodology in which the child can receive a high dose on Saturday and a placebo on Sunday (random administration schedule). Although this strategy protects the study against the effect of order of administration (essential when looking for the best dose of a drug), it does not make much clinical sense, insofar as it does not respect the common practice in which the patients use increasing and constant doses of the medication. The presence of methodological differences may explain the conflicting results between our investigation and this study.

Decreased appetite and insomnia have been the most often mentioned adverse effects when stimulants are used (Vitiello, 2001). Our findings showed a trend towards a decrease in these effects on weekends in the group that had the pause. The reduction of these adverse effects in children and adolescents using MPH could improve compliance with the treatment. We were not able to find previous studies assessing the change in tolerability, when a pause in MPH administration is implemented.

ADHD patients respond to different doses of MPH, but the majority respond to a dose between 0.3 to 1 mg/Kg/day, 2 to 3 times a day (Spencer et al., 1996). According to Dulcan et al. (1990), the optimum dose is identified based on the lowest effective dose. Other studies did not find any correlation between the dose standardized by the body mass and the clinical response (Rapport and Denney, 1997). Thus, Greenhill et al. (2001)

suggest that the best dose of MPH is between 10 and 50 mg/day. Although the identification of the most efficacious dose of MPH is not the main objective of this study, it was observed that there was a significant improvement of ADHD symptoms when we increased the dose from 0.3 mg/Kg/day to the 0.5 mg/Kg/day. The same was not found when the dose was increased to 0.7 mg/Kg/day. However, caution is recommended in interpreting these findings, since this is an open study (as to the dose), insofar as the dose increase was fixed and previously determined. Moreover, since the different doses are not administered in a random manner, the effect of time and/or order of administration of the doses cannot be ignored. The finding is, however, interesting, and creates a perspective for the established dose of 0.5mg/Kg/day to be better assessed in a controlled, randomized, double blind trial.

Our findings must be interpreted in the context of some methodological limitations. The absence of a difference between the groups could be associated with problems of sample size (Type 2 error). However, parental ABRS mean scores for the four weekends were quite similar in both groups, indicating that increasing in sample size would not change the results. The assessment with the parents was performed on Mondays, and the ABRS score was performed retrospectively to the weekend. After using the medication on Monday, the children could be improved and the parents might remember less of the weekend symptoms. However, most of the parents in the study worked all day on Mondays and all the children were at school, therefore the assessment performed on this day tends to not be affected by a halo effect related to symptoms on Monday itself. Furthermore, it is expected that if major symptoms were present on the weekend, they would not suffer the

impact of a recall-bias only one day later. Finally, since we only evaluated male ADHD children and adolescents, our findings could not be generalized to girls with ADHD.

Clinical Implications

In clinical settings, it is not infrequent that child psychiatrists suspend methylphenidate on weekends, specially in children who have more prominent symptoms at school or when side effects (e.g, decreased appetite) complicate the maintenance of MPH use. The reduction of the appetite-suppressant effect could lead to an increased consumption of calories. The main clinical implication of this study is of providing scientific evidence that this common clinical strategy is not associated with significant decrease in the efficacy of the pharmacological intervention, both at home, on the weekend, and at school, in the first day after the pause. Moreover, it might reduce the impact of two of the most well-documented side effects associated with the MPH use. It is important to note that no previous study was designed to specifically address this important clinical issue.

Further studies on the effects of a weekend holiday in the use of MPH and other stimulants when treating ADHD in children and adolescents are needed. In conclusion, our findings suggest that the pause in the administration of MPH during the weekends in male ADHD children was not associated with significant decrease in efficacy during the weekend and it might reduce the two main MPH side effects (decreased appetite and insomnia) in the same period, facilitating adherence to the medication.

REFERENCES

1. Achenbach, T. M. Manual for the Child Behavior Checklist. Burlington, University of Vermont/ Department of Psychiatry, 1991.
2. Altman, D. G. Practical Statistics for Medical Research. London:Chapman & Hall, 1991, pp 302.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics* 108: 1033-1044, 2001.
4. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM IV), Washington D.C., 4th ed. , 1994.
5. Barkley, R. A.; Fischer, M.; Edelbrock, C. S.; Smallish, L. The Adolescent Outcome of Hyperactive Children Diagnosed by Research Criteria, I: An 8-Year Prospective Follow-up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:546-557, 1990a.
6. Barkley, R. A.; Murray, M. B.; Edelbrock, C.; Robbins, K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficits hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 86:2:184-192, 1990b.
7. Coffey, B. J. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Noshpitz, J. D. Handbook of Child and Adolescent Psychiatry. New York:John Wiley & Sons, 1997.

8. Conners, C. K.; Barkley, R. A. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 21: 809-843, 1985.
9. Dean, A. G.; Dean, J. A.; Coulombier, D.; Brendel, K. A.; Smith, D. C.; Burton, A. H.; Dicker, R. S.; Sullivan, K.; Fagan, R. F.; Arner, T. G. Epiinfo, version 6: a word processing database, and statistical program for epidemiology on microcomputers. Atlanta:Center for Disease Control and Prevention, 1995.
10. Dulcan, M.; Dunne, J. E.; Ayres, W.; Arnold, V.; Benson, S.; Bernet, W.; Bukstein, O.; Kinlan, J.; Leonard, H.; Licamele, W.; McClellan, J. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(Supplement): 85-121, 1997.
11. Greenhill, L. L.; Swanson, J. M.; Vitiello, B.; Davies, M. et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(2):180-7 2001.
12. James, R. S.; Sharp, M. W.; Bastain, A. B. et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:11, 2001.
13. Orvaschel, H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 21: 737-744, 1985.

14. Rapport, M. D.; Denney, C. Titrating methylfenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: is body mass predictive of clinical response? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(4):523-530, 1997.
15. Roman, T.; Schmitz, M.; Polanczyk, G.; Eizirik, M.; Rohde, L. A.; Hutz, M. H. Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 105: 471-478, 2001.
16. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Harding, M.; O'Donnell, D.; Griffin, S. Pharmacotherapy of Attention-deficit Hyperactivity Disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 409-428, 1996.
17. Taylor, E. Syndromes of attention-deficit and overactivity In: Rutter, M. & Taylor, E. & Hersov, L. eds. *Child and Adolescent Psychiatry*. London:Blackwell Scientific, 1994.
18. The ADHD Molecular Genetics Network: Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 96:251-257, 2000.
19. The MTA Cooperative Group. A 14- Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention- Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073-1086, 1999.

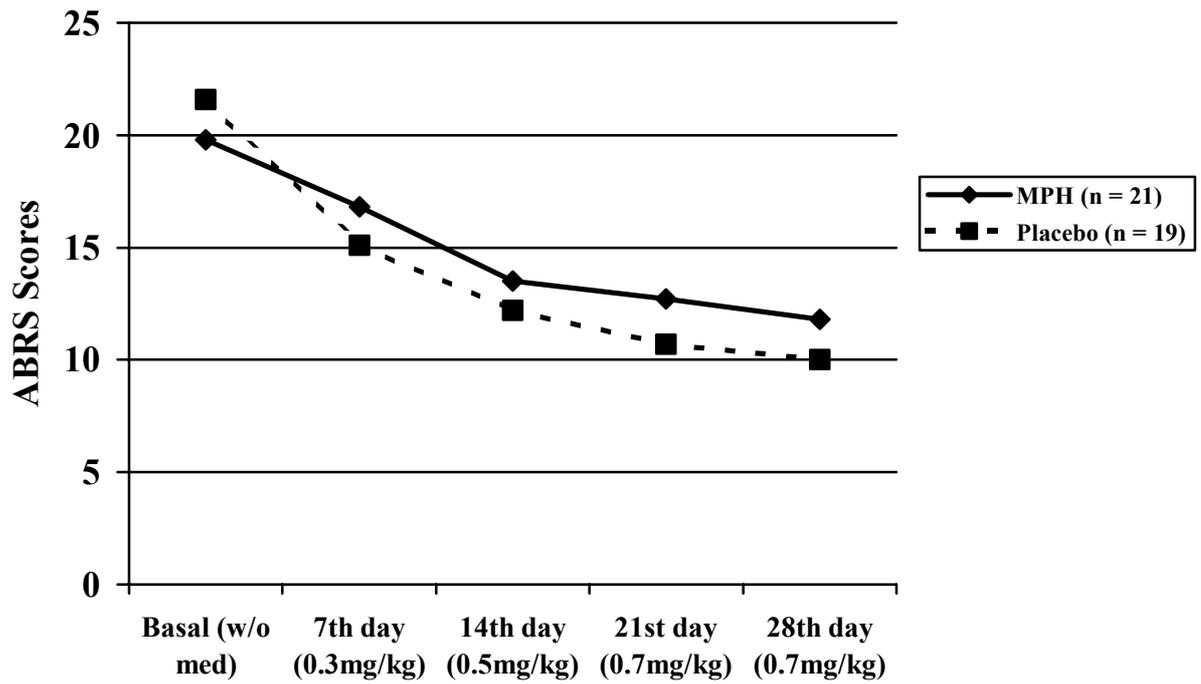
20. Thiruchelvam, D.; Charach, A.; Schachar, R. J. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 922-928, 2001.
21. Vitiello, B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001.
22. Zarin, D. A. et al. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1262-1270, 1998.
23. Wechsler, D. WISC-III / Manual. New York: The Psychological Corporation, 1991.
24. Weiss, G. Attention Deficit Hyperactivity Disorders. In: Lewis, M. Ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2 ed., 1996.

Table 1. Demographic characteristics, IQ, ADHD type and basal scores in the attention problem scale of TRF and CBCL in the methylphenidate and placebo groups

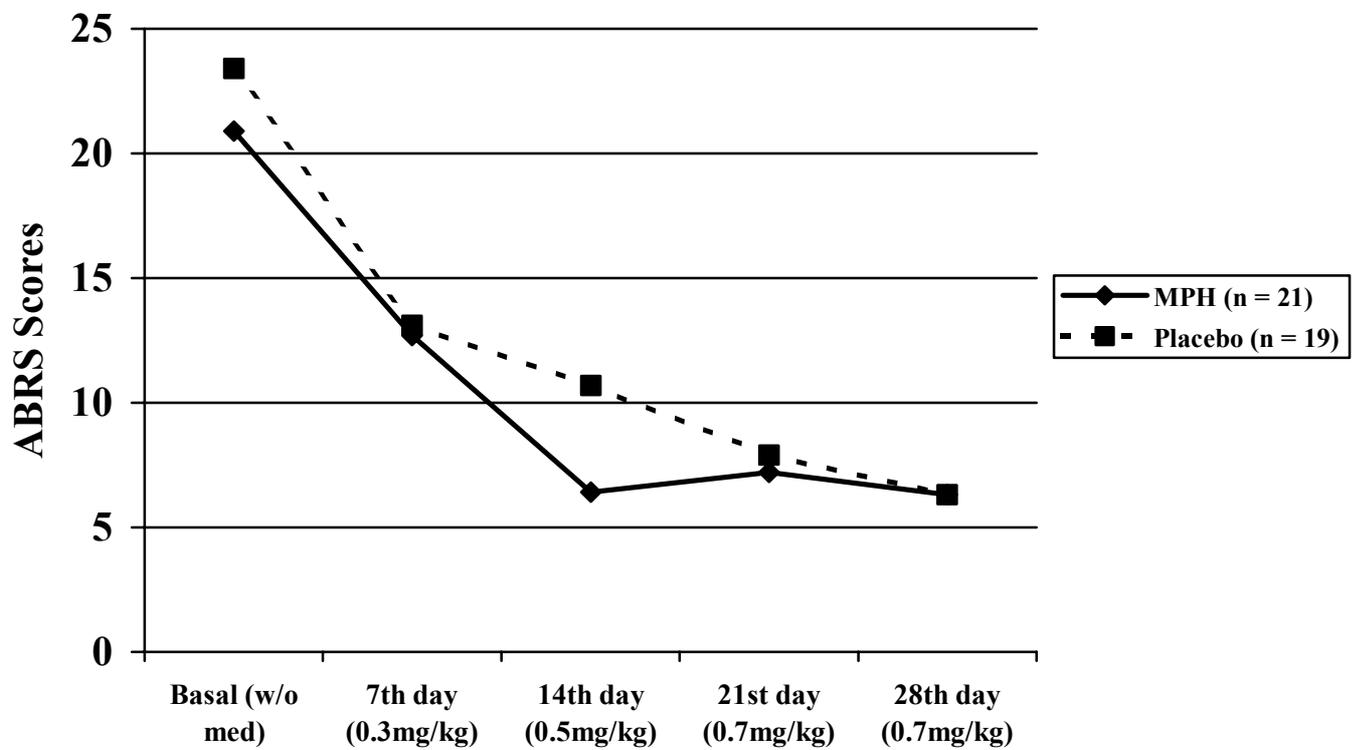
Characteristics ^{a,b}	MPH		Placebo	
	(n = 21)		(n = 19)	
Age (years)	9.0	(2.2)	9.6	(2.8)
Ethnicity (European-Brazilian)	16	(76.2)	15	(78.9)
Estimated IQ	97.3	(17.1)	93.5	(17.3)
Monthly Family income (number of minimum wages per family member):	3.3	(2.4)	2.4	(1.7)
ADHD type (Combined)	20	(95.2)	17	(89.5)
Basal T score in the attention problem scale - CBCL	71.2	(9.3)	73.4	(8.1)
Basal T score in the attention problem scale - TRF	73.2	(12.1)	78.8	(10.5)

NOTE: ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder; MPH = methylphenidate; CBCL = Children Behavior Checklist; TRF = Teacher Report Form; a = mean and standard deviation (in parentheses) are reported for continuous variables; n and percent (in parentheses) are reported for categorical variables; b = no significant difference between groups in any variable assessed.

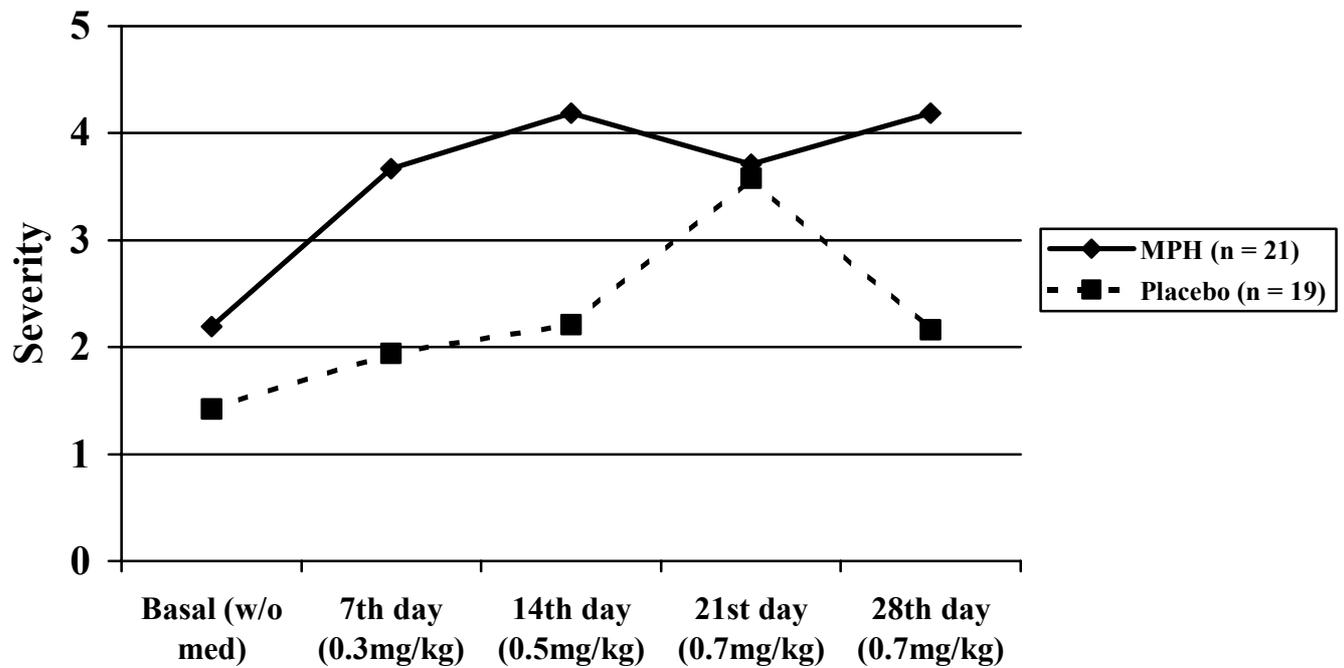
1a) ABRS (parents)



1b) ABRS (teacher)



2a) Decreased appetite



2b) Insomnia

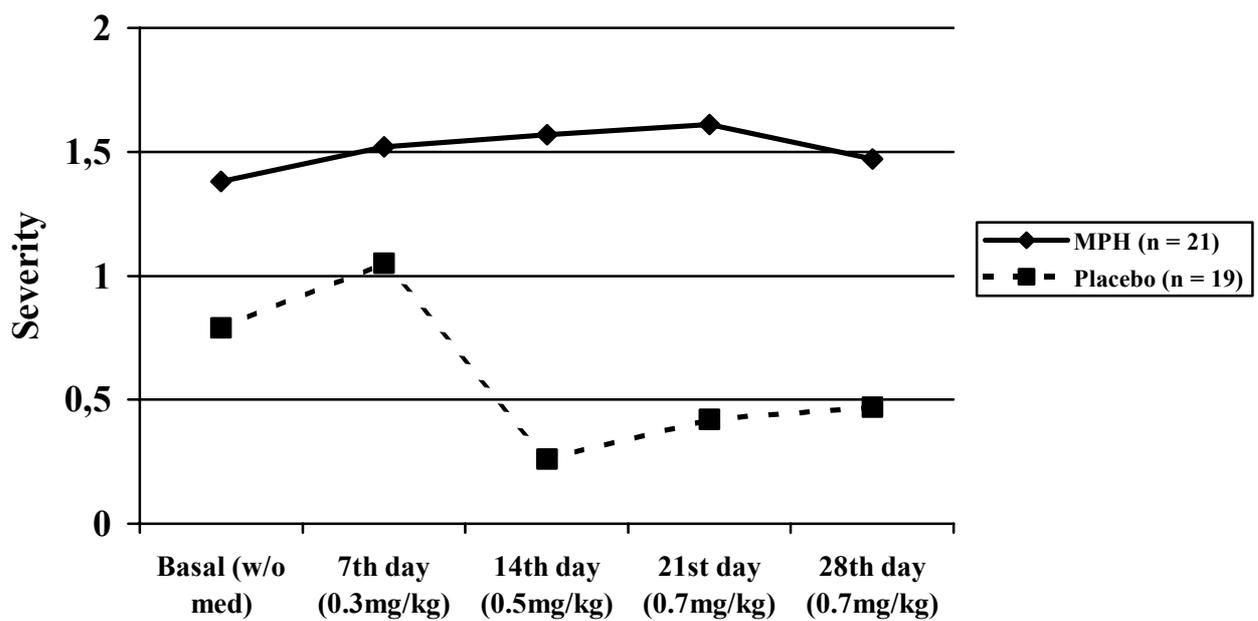


Figure 1. Mean parent scores in the Conners Abbreviated Rating Scale for the weekend during the five days of evaluation in the group that received methylphenidate on the weekends (MPH) and the group that received placebo on the weekends (figure 1a). No effect was detected for group assignment ($p = 0.51$), but a dose effect was found ($p < 0.001$). In Figure 1b, mean teacher scores in the Conners Abbreviated Rating Scale for the first school day after the weekend during the five days of evaluation in the group that received methylphenidate on the weekends (MPH) and the group that received placebo on the weekends. Again, no effect was detected for group assignment ($p = 0.16$), but a dose effect was found ($p < 0.001$).

Figure 2. Mean parent scores on severity of decreased appetite for the weekend during the five days of evaluation in the group that received methylphenidate on the weekends (MPH) and the group that received placebo on the weekends (figure 2a). A trend for a significant effect was detected for group assignment ($p = 0.08$), and a dose effect was found ($p < 0.02$). In Figure 2b, mean parent scores on severity of insomnia for the weekend during the five days of evaluation in the group that received methylphenidate on the weekends (MPH) and the group that received placebo on the weekends. Again, a marginal significant effect was detected for group assignment ($p = 0.05$), but a dose effect was not found ($p = 0.83$).

**AVALIAÇÃO DA PAUSA NA ADMINISTRAÇÃO DE METILFENIDATO NO
FIM DE SEMANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO
COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO /HIPERATIVIDADE:
UM ESTUDO DE EFICÁCIA E TOLERABILIDADE**

Martins, S. O.¹; Tramontina, S.²; Polanczyk, G. V.³; Eizirik, M.³;
Spencer, T.⁴; Biederman, J.⁴;Rohde, L. A.⁵

¹ Psiquiatra da Infância e Adolescência. Mestranda em Medicina pela UFRGS

² Mestre em Medicina pela UFRGS, Psiquiatra do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do HCPA.

³ Monitor do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, bolsista de iniciação científica da FAPERGS, assistente de pesquisa do PRODAH.

⁴ Professor de Psiquiatria da Harvard Medical School, Boston, USA.

⁵ Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Professor Adjunto de Psiquiatria da Infância e Adolescência da UFRGS. Coordenador do Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (PRODAH) do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. CEP 90035-003.

Este trabalho recebeu auxílio do fundo de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Bioestatístico consultado: Mario Wagner, M.D., Sc.D. Professor de Epidemiologia e Bioestatística da Universidade federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a pausa na administração do metilfenidato (MFD) no fim de semana (feriado terapêutico) altera a eficácia e a tolerabilidade do fármaco. **Métodos:** Em um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram acompanhados 40 pacientes com diagnóstico de TDAH por 28 dias. Durante a semana ambos os grupos usaram metilfenidato. Nos fins de semana, o grupo teste fez a pausa usando placebo e o outro grupo seguiu usando metilfenidato. A medida da eficácia foi feita através da aplicação da *Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS) tanto com os pais como professores. As crianças foram avaliadas quanto aos efeitos colaterais da droga com seus pais, através da *Barkley Side Effect Rating Scale* (SERS). **Resultados:** Ambos os grupos diminuíram significativamente os sintomas de TDAH avaliados pela ABRS ao longo do tempo e ou com o crescimento da dose. A eficácia do fármaco durante o fim de semana não diferiu significativamente entre as crianças que fizeram o feriado terapêutico e as que não fizeram na avaliação dos pais, assim como a eficácia no primeiro dia de escola após o fim de semana na avaliação dos professores. Não encontrou-se diferença significativa entre os dois grupos em relação ao número de efeitos colaterais e a severidade destes efeitos durante os fins de semana na avaliação realizada com os pais. O grupo que fez a pausa apresentou uma tendência a menor diminuição do apetite ($p=0,08$) e menor alteração de sono ($p=0,05$) do que o grupo que não fez a pausa no fim de semana. **Conclusões:** Nossos achados sugerem que a pausa na administração do MFD poderia diminuir o impacto dos principais efeitos colaterais no fim de semana, aumentando a tolerabilidade e mantendo a eficácia do fármaco.

Palavras-chave: metilfenidato, TDAH, feriado terapêutico

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno heterogêneo e de etiologia desconhecida. É um dos maiores problemas clínicos e de saúde pública de crianças e adolescentes nos EUA, estando associado a morbidade e incapacidade em crianças, adolescentes e até em adultos. O impacto social é enorme em termos de custo financeiro, estresse para as famílias, prejuízo nas atividades acadêmicas e efeitos negativos na auto estima (Barkley et al., 1990a; Spencer et al., 1996a).

Muitos estudos têm claramente documentado a eficácia a curto prazo dos estimulantes na redução sintomatológica do TDAH, assim como melhora no funcionamento de vários outros domínios (American Academy of Pediatrics, 2001; Spencer et al.1996). Recentemente, o National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) estende esta eficácia demonstrada para 14 meses (MTA Cooperative Group 1999). Estudos sugerem que os estimulantes melhoram os sintomas de TDAH igualmente (American Academy of Pediatrics, 2001). O metilfenidato (MFD) parece ser o estimulante mais prescrito por psiquiatras nos Estados Unidos (Zarin et al. 1998) e a única medicação estimulante disponível no Brasil.

Os estimulantes são geralmente bem tolerados para a maioria dos pacientes, sendo a toxicidade infreqüente. Barkley e colaboradores (1990b) estudaram a freqüência e a severidade de 17 efeitos colaterais presumidamente associados aos estimulantes em um estudo duplo-cego, controlado por placebo avaliando metilfenidato nas doses de 0,3 e 0,5mg/Kg, duas vezes ao dia, em 83 crianças com TDAH. Apenas diminuição de apetite,

insônia, dores de estômago e cefaléia mostraram-se significativamente mais associados as duas doses de medicação do que ao placebo.

Feriado terapêutico é um período livre do medicamento durante o seu uso sistemático. Esta pausa pode ser estabelecida em fins de semana, isto é, uma pausa no uso do fármaco estabelecida em 2 dias a cada 5 de uso (Spencer et al., 1996; Weiss, 1996; Dulcan et al., 1997; Taylor et al., 1994; Coffey, 1997). Fins de semana sem a droga podem liberar a criança dos efeitos colaterais do fármaco, aumentando a aderência ao tratamento e os benefícios obtidos com o uso do medicamento. A diminuição do efeito de supressão do apetite pode levar a um aumento do consumo de calorias, o que preveniria uma perda de peso não desejada ou um não ganho de peso (Spencer, et al.,1996). Greenhill e colaboradores (2001) observaram 289 indivíduos por 28 dias corridos com doses que variavam aleatoriamente entre placebo, dose baixa, dose média e dose alta de estimulante. Os resultados indicam que a manutenção da medicação no fim de semana está associada a maior eficácia nestes dias de acordo com relato dos pais. Este estudo não avalia eficácia através de relato de professores no primeiro dia após o feriado, não avalia alteração na tolerabilidade e utiliza uma metodologia com o esquema de administração aleatório. Uma estratégia com pouco sentido clínico, na medida em que não respeita a prática clínica em que os pacientes usam doses crescentes e constantes do fármaco.

O objetivo deste trabalho é estudar a alteração de eficácia e da tolerabilidade com a realização de pausa na administração de MFD no fim de semana (feriado terapêutico) em crianças escolares entre 6 e 14 anos com TDAH. Baseados na literatura, hipotetizamos: 1) a pausa na administração de MFD no fim de semana (feriado terapêutico) não altera a

eficácia do fármaco; 2) a pausa na administração de MFD no fim de semana (feriado terapêutico) aumenta a tolerabilidade ao fármaco.

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRA

A amostra deste estudo originou-se do programa de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH) do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é o hospital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Todas as crianças que preenchiam critérios de inclusão e não tinham nenhuma condição de exclusão do estudo eram convidados a participar. Os critérios de inclusão eram: a) diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994); b) idade entre 6 e 14 anos; c) sexo masculino d) escolaridade entre a 1ª e 8ª série do primeiro grau. Os critérios de exclusão eram: a) presença de doença neurológica ou clínica significativa: b) presença de transtorno do humor bipolar ou abuso/dependência a substâncias: c) uso de qualquer medicação psiquiátrica nos últimos 6 meses, incluindo MFD; d) QI estimado menor que 65.

Os pais dos pacientes assinavam um consentimento pós-informação e as crianças e adolescentes davam sua autorização verbal para participarem do estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HCPA .

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de TDAH com ou sem comorbidade é realizado em nossa clínica em três estágios: a) avaliação com entrevista semi-estruturada (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS-E*) (Orvaschel, 1985), modificada para verificar os critérios diagnósticos do DSM-IV e aplicada aos pais por assistentes de pesquisa, devidamente treinados. Estes assistentes tiveram a sua confiabilidade para o diagnóstico de TDAH previamente avaliada (Kappas de 0,77 a 1, $p < 0,001$) b) os diagnósticos derivados da aplicação do K-SADS-E são discutidos em comitê clínico, coordenado por psiquiatra de crianças e adolescentes com larga experiência clínica (LAR); c) a avaliação clínica do TDAH e comorbidades é realizada usando os critérios do DSM-IV por um psiquiatra da infância e adolescência que previamente recebe o resultado do K-SADS-E. A entrevista clínica é realizada com os pais (usualmente a mãe) e com a criança ou adolescente. Na escola são obtidas informações sobre sintomas através da escala de problemas de atenção do *Children Behavior Checklist -Teacher Report Form (TRF)* (Achenbach, 1991), a qual inclui sintomas do TDAH na sala de aula. Ocorrendo uma discordância entre os diagnósticos encontrados nos três estágios do processo, a prioridade é dada ao diagnóstico realizado pela entrevista clínica (The ADHD Molecular Genetics Network, 2000; Roman et al., 2001).

Informações sócio-demográficas foram sistematicamente coletadas com os pais para os fins deste estudo. Foi realizada uma avaliação cognitiva através da realização dos sub-testes de vocabulário e cubos da *Wechsler Intelligence Scale - Third edition (WISC -*

III) (Wechler, 1991) aplicada por uma psicóloga treinada, o que fornece o QI estimado dos pacientes (Thiruchelvam et al., 2001).

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo com duração de 4 semanas. Os pacientes com diagnóstico de TDAH estabelecido e que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram randomizados para grupos de acordo com um programa de computador (EPIINFO 6) (Dean et al., 1995).

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Os grupos foram divididos em placebo e metilfenidato. Durante a semana ambos os grupos usaram metilfenidato. Nos fins de semana, o grupo teste fez a pausa usando placebo e o outro grupo seguiu usando metilfenidato.

A terapêutica com estimulantes iniciou com uma dose de 0,3mg/Kg/dia na primeira semana. A dose foi elevada para 0,50 mg/Kg/dia na segunda semana e 0,70mg/Kg/dia na terceira e quarta semanas, a menos que efeitos adversos impedissem o aumento da dose. O tratamento foi administrado por via oral, em doses individuais, duas vezes ao dia, após desjejum e almoço (James et al., 2001). Ambos os comprimidos, metilfenidato e placebo foram manufacturados pelo laboratório farmacêutico (NOVARTIS), tinham o mesmo formato e cor e foram fornecidos ao paciente em frascos com rótulos com seu nome, data da administração, número do dia da semana de uso, dose do dia e horários. A aderência foi checada pelo retorno dos frascos usados na semana, quando fez-se a contagem de pílulas.

A NOVARTIS forneceu a medicação sem custo e sem restrições, nenhum financiamento foi solicitado ou recebido por qualquer entidade comercial.

AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS

A medida da eficácia foi feita através da aplicação da *Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS) pelo pesquisador principal. A *ABRS* é um instrumento validado e usado com frequência como uma medida primária de eficácia em estudos clínicos sobre TDAH. Este instrumento estabelece escores entre 0 e 30 pontos (Conners e Barkley, 1985). Os 10 itens da *ABRS* são usados para uma avaliação da eficácia tanto com pais como com professores. Antes do início da intervenção medicamentosa, os pais dos pacientes respondem a *ABRS* em entrevista clínica, assim com os professores também a respondem em entrevista na escola. Após a primeira semana de uso, na segunda-feira, os pais respondem novamente a *ABRS*, sendo solicitado que se reportassem apenas aos sintomas no fim de semana. Também na segunda-feira, no final do turno de aula, a professora responde a *ABRS*. Este procedimento foi repetido durante as quatro semanas do estudo (vide figura 1).

INSERIR FIGURA 1 POR AQUI

As crianças foram avaliadas quanto aos efeitos colaterais da droga com seus pais, através da *Barkley Side Effect Rating Scale* (SERS). A *SERS* é uma escala que enumera efeitos colaterais atribuídos aos estimulantes (17 efeitos) numa pontuação individual por sintomas de 0 a 9 (Barkley et al., 1990). Investigações recentes têm utilizado dois escores

gerais : a) o número de sintomas presentes; b) a severidade dos sintomas (James et al., 2001) O processo de avaliação encontra-se também descrito na figura 1.

ANÁLISE DE DADOS

As características demográficas basais dos pacientes, QI e sintomas de TDAH nos dois grupos (com ou sem pausa na administração do MFD) foram comparados através de um teste χ^2 ou Teste Exato de Fisher (variáveis categóricas) e por teste T de Student (variáveis contínuas). Para a ABRS e a SERS, o efeito do tratamento no grupo estudado (dois níveis; entre sujeitos), dose (cinco níveis; intra sujeitos) e a interação destes dois fatores foram examinados por ANOVA para medidas repetidas. Embora nenhum dado tenha sido perdido em ambas as escalas aplicadas aos pais, alguns escores de professores da ABRS foram perdidos pela ausência da criança na escola no dia específico da avaliação ou quando um dia de avaliação caiu em dia de férias escolares. Não mais que 8,5 % dos dados da escala ABRS respondida pelos professores foram perdidos. Como os escores dos professores na ABRS nos cinco dias de avaliação seguiu uma distribuição linear, interpolação linear foi utilizada para estimar estes dados perdidos (Altman, 1991). Um nível de significância de 5% foi aceito nessas comparações. Como diferenças significativas foram encontradas nos escores da ABRS para pais e professores entre diferentes doses, vários Testes T para amostras pareadas foram feitos para detectar qual dose era significativamente diferente da outra. Nestas análises, um ajuste do valor de p para múltiplas comparações foi feito (ajuste de Bonferroni). Todos os testes foram bicaudais.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PRÉ-TRATAMENTO

A amostra foi composta por 40 crianças e adolescentes, 21 no grupo que recebeu MFD no fim de semana (grupo metilfenidato) e 19 que receberam placebo no fim de semana (grupo placebo). Todas as famílias das crianças que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão aceitaram participar deste estudo. As características demográficas das crianças, QI, tipo de TDAH, escores basais na escala de problemas de atenção do TRF e do CBCL estão presentes na tabela 1. Não foi encontrada diferença significativa em qualquer destas medidas entre os grupos.

INSIRA A TABELA 1 POR AQUI

Além disto, não se encontrou diferença significativa na prevalência de comorbidades entre os grupos. A comorbidades mais freqüente encontrada em ambos os grupos foi outro transtorno disruptivo (conduta ou oposicional desafiante) (MFD = 57,2 %; Grupo Placebo 57,9 %). Transtornos de ansiedade e transtornos de humor foram encontrados respectivamente em 9,5 % e 4,8 % dos indivíduos no grupo MFD e 15,8 % e 10,5 % nos indivíduos do grupo placebo.

ADERÊNCIA AO PROTOCOLO

Cinco crianças trouxeram os frascos contendo MFD/placebo nos dias de avaliação (7º, 14º, 21º, 28º dia) (3 no grupo do MFD e 2 no grupo placebo). Todos os pais destas crianças informaram que eles tinham esquecido de dar MFD/placebo para seus filhos em um dia específico. No grupo do MFD, enquanto um sujeito não recebeu a segunda dose na quinta-feira da segunda semana, outro esqueceu de tomar a segunda dose no domingo da terceira semana e ambas as doses na segunda-feira da quarta semana (último dia do protocolo). O terceiro não recebeu ambas as doses no domingo da terceira semana. No grupo placebo, somente uma criança esqueceu de tomar a dose matinal na segunda-feira da segunda semana, o outro não recebeu duas doses em dias de semana. Todas as outras famílias relataram que as crianças usaram metilfenidato/placebo duas vezes ao dia, após o desjejum e após o almoço. Já que os achados em todas as análises (ANOVAs para medidas repetidas e Testes T para amostras pareadas) não se modificaram significativamente com a exclusão dos dois sujeitos provenientes do grupo do MFD que não receberam adequadamente algumas doses nos fins de semana ou nas segundas-feiras, nós incluímos estes sujeitos nas análises. Não houve diferença significativa na dose de medicação/placebo tanto em mg/kg/dia ou mg/dia entre os grupos. Em um paciente do grupo do MFD, a dose de 0,5mg/kg/dia não foi elevada na 3ª (21 dias) e 4ª (28 dias) avaliação, em função de que efeitos colaterais (diminuição do apetite) não permitiram a elevação da dose para 0,7mg/kg/dia. Ainda que os resultados em todas as análises (ANOVA para medida repetidas e Teste T para amostras pareadas) não mostraram modificações significativas com a exclusão deste sujeito, nós apresentamos dados provenientes de todos os Testes T para amostras pareadas (usados para achar diferenças entre doses) sem usar este caso nas análises. Como nosso maior interesse ao realizar as

ANOVAs para medidas repetidas era verificar o efeito da pausa na administração da medicação e já que os achados do efeito de diferentes doses não se alteraram com a exclusão deste sujeito, nós não o retiramos desta análise.

ESCORES PTERNOS NA ABRS (EFICÁCIA EM CASA NOS FINS DE SEMANA)

Nenhuma diferença significativa foi detectada no escore basal da ABRS com os pais entre os grupos placebo e metilfenidato. A ANOVA para medidas repetidas mostrou efeito significativo de dose nos escores da ABRS ($F = 24,37$; d.f. = 4, $p < 0,001$). Entretanto, não encontrou-se efeito significativo do grupo ($F = 0,45$; d.f. = 1; $p = 0,51$), e da interação entre doses e grupo ($F = 0,96$; d.f. = 4, $p = 0,43$) (veja figura 2a). Visto que um efeito de dose foi detectado nos escores paternos da ABRS, foram feitos 10 Testes T para amostra pareadas para comparar doses diferente nos 5 dias de avaliação (pré tratamento, 0,3 mg/kg/dia no 7º dia; 0,5 mg/kg/dia no 14º dia; 0,7 mg/kg/dia no 21º dia; 0,7 mg/kg/dia no 28º dia). Após um ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas (p aceito $\leq 0,005$), doses de 0,5 mg/kg/dia no 14º dia e de 0,7 mg/kg/dia tanto no 21º como no 28º dia foram associados a diminuição significativamente maior nos escores da ABRS em relação ao escore pré tratamento (sem medicação) e doses de 0,3 mg/kg/dia no 7º dia. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre doses de 0,5 mg/kg/dia no 14º dia, 0,7 mg/kg/dia no 21º dia e 0,7 mg/kg/dia no 28º dia.

ESCORES DOS PROFESSORES NA ABRS
(EFICÁCIA NO PRIMEIRO DIA DE AULA APÓS O FIM DE SEMANA)

Nenhuma diferença significativa foi detectada no escore basal da ABRS respondida pelos professores entre o grupo do MFD e grupo placebo. A atenuação no escore da ABRS pontuada pelos professores durante os 28 dias do protocolo foi maior do que a verificada nos escores paternos. A ANOVA para medidas repetidas revelou que a dose teve um efeito significativo sobre os escores dos professores na ABRS ($F = 74,27$, d.f. = 4; $p < 0,001$). Da mesma forma que a ANOVA com os pais, nenhum efeito significativo foi detectado para grupo, ($F = 2,04$; d.f. = 1; $p = 0.16$), e para interação entre dose e grupo ($F = 1,47$, d.f. = 4, $p = 0,21$) (ver Figure 2b). Novamente, um efeito de dose foi detectado nos escores dos professores na ABRS. Assim, dez Testes T para amostras pareadas foram feitos comparando diferentes doses nos 5 dias de avaliação (pré tratamento, 0,3 mg/kg/dia no 7º dia; 0,5 mg/kg/dia no 14º dia; 0,7 mg/kg/dia no 21º dia e 0,7 mg/kg/dia no 28º dia). Após realizar um ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas (p aceite $\leq 0,005$), assim como para os Testes T para amostras pareadas dos pais, doses de 0,5 mg/kg/dia no 14º dia e de 0,7 mg/kg/dia tanto no 21º ou no 28º dia foram associadas diminuição significativamente maior nos escores ABRS em relação ao pré tratamento (sem medicação) e doses de 0,3 mg/Kg/dia no 7º dia. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre doses de 0,5 mg/kg/dia no 14º dia; 0,7 mg/kg/dia no 21º dia e 0,7 mg/kg/dia no 28º dia.

INSERIR A FIGURA 2a E 2b POR AQUI

ESCORES PATERNOS NA SERS (TOLERABILIDADE EM CASA DURANTE O FIM DE SEMANA)

A *Barkley's Side Effect Rating Scale* (SERS) fornece dois escores principais: um indicando o número de efeitos adversos relatados (SERS-N) e outro o grau de severidade dos efeitos adversos relatados (SERS-S). A ANOVA para medidas repetidas mostrou efeitos significativos da dose sobre os escores paternos na SERS-N ($F = 4,43$; d.f. = 4; $p = 0,002$). Contudo, nenhum efeito significativo foi detectado para grupo ($F = 2,04$; d.f. = 1; $p = 0,16$), e para a interação entre dose e grupo ($F = 1,64$; d.f. = 4; $p = 0,17$). Além disso, a ANOVA para medidas repetidas revelou que a dose também teve um efeito significativo sobre os escores paternos na SERS-S ($F = 8,11$; d.f. = 4; $p < 0,001$). Semelhante ao SERS-N, nenhum efeito significativo foi detectado para grupo ($F = 0,02$; d.f. = 1; $p = 0,89$), e para a interação entre dose e grupo ($F = 1,67$, d.f. = 4; $p = 0,16$). Investigações prévias têm mostrado que a diminuição do apetite e insônia são dois dos mais bem documentados efeitos colaterais com o uso de MFD (Barkley et al., 1990; Vitiello, 2001). Assim, ANOVAs para medidas repetidas para avaliar a repercussão destes dois efeitos colaterais sobre o grupo estudado foram realizadas. Considerando a diminuição do apetite, um efeito significativo foi detectado para dose ($F = 3,20$; d.f. = 4; $p = 0,02$), e uma tendência para significância foi detectada para grupo ($F = 3,18$; d.f. = 1; $p = 0,08$). Nenhum efeito significativo foi encontrado para a interação entre dose e grupo ($F = 1,17$; d.f. = 4; $p = 0,33$) (ver Figure 3a). Considerando insônia, uma tendência para a significância foi encontrada para grupo ($F = 3,96$; d.f. = 1; $p = 0,05$). Nenhum efeito significativo foi encontrado para dose ($F = 0,37$; d.f. = 4; $p = 0,83$) e pela interação entre dose e grupo ($F = 0,60$; d.f. = 4; $p = 0,66$) (ver Figure 3b).

INSERIR FIGURA 3a E 3b POR AQUI

DISCUSSÃO

Neste estudo, não foram encontradas diferenças entre o grupo que recebeu metilfenidato e o grupo que recebeu placebo no fim de semana em relação a eficácia do estimulante na redução dos sintomas de TDAH no fim de semana, quando se utilizou pais como fonte de informação. A eficácia do fármaco para redução dos sintomas do transtorno na escola no primeiro dia após o fim de semana também não foi significativamente diferente entre os grupos na avaliação dos professores. Ambos os grupos diminuíram significativamente os sintomas de TDAH avaliados pela ABRS ao longo do tempo e/ou com o crescimento da dose. Além disto, não encontrou-se diferença significativa entre os grupos em relação ao número de efeitos colaterais e a severidade destes efeitos durante os fins de semana na avaliação realizada com os pais entre os grupos. Entretanto, o grupo que fez a pausa apresentou uma tendência a menor diminuição do apetite e menor alteração de sono nos fins de semana do que o grupo que não fez a pausa.

Na literatura médica, existe um único trabalho avaliando a alteração da eficácia pela pausa na administração do MFD nos fins de semana. Greenhill e colaboradores (2001) observaram 289 indivíduos por 28 dias corridos (incluindo, portanto, 4 fins de semana) com doses que variavam aleatoriamente entre placebo, dose baixa, dose média e dose alta. Embora o objetivo primário deste estudo tenha sido avaliar a dose mais eficaz do MFD, os resultados sugerem que a manutenção da medicação no fim de semana está associada a maior eficácia nestes dias de acordo com relato dos pais. Este estudo, no entanto, utiliza amostra restrita a faixa etária entre 7 e 9,9 anos, não avalia eficácia de acordo com o relato dos professores no primeiro dia após o feriado, não avalia alteração na tolerabilidade e utiliza uma metodologia onde a criança pode receber no mesmo fim de semana dose alta

no Sábado e placebo no Domingo (esquema de administração aleatório). Embora esta estratégia proteja o estudo contra o efeito de ordem de administração do fármaco, ela faz pouco sentido clínico, na medida em que não respeita a prática comum em que os pacientes usam doses crescentes e constantes do fármaco. Desta forma, o possível ganho em validade interna, implica em importante perda em validade externa. A presença de diferenças metodológicas pode explicar as diferenças encontradas entre o nosso e este estudo.

A diminuição do apetite e alterações de sono têm sido os efeitos adversos mais referidos com o uso de estimulantes (Vitiello, 2001). Nossos dados mostram uma tendência de diminuição destes efeitos no grupo que realizou a pausa. A diminuição destes efeitos adversos nas crianças e adolescentes em uso de metilfenidato pela realização da pausa poderia favorecer a aderência ao tratamento. Não fomos capazes de encontrar estudos prévios avaliando a alteração de tolerabilidade com a realização da pausa na administração do MFD. Nossos achados parecem corroborar a posição de Spencer e colaboradores (1996) que defendem a prática da pausa como prudente enquanto mais estudos não são realizados.

Spencer e colaboradores (1996) afirmam que pacientes respondem a diferentes doses de metilfenidato, mas a maioria responde a dose de 0,3 a 1mg/Kg/dia, 2 a 3 vezes ao dia. Dulcan e colaboradores (1990) afirmam que, na prática, a dose ótima é identificada a partir da dose efetiva mais baixa; aumentando-a gradualmente levando-se em consideração efeitos clínicos e efeitos adversos. Outros estudos não encontraram correlação entre a dose padronizada através da massa corporal e resposta clínica (Rapport e Denney, 1997). Assim, Greenhill e colaboradores (2001) sugerem que a melhor dose de MFD situa-se entre 10-50mg/dia. Apesar de não ser objetivo principal deste estudo a identificação de doses eficazes de metifenidato, observou-se que ao aumentarmos a dose de 0,3mg/Kg/dia para a

dose de 0,5mg/Kg/dia houve uma melhora significativa dos sintomas de TDAH, o que não se repetiu com o aumento da dose para 0,7mg/Kg/dia. Entretanto, cautela é recomendada na interpretação destes resultados, pois este é um estudo aberto (com relação a dose) na medida em que o aumento de doses é fixo e previamente determinado. Além disto, como não há aleatoriedade na administração das diferentes doses, o efeito do tempo e/ou da ordem da administração das doses não pode ser desconsiderado. O achado encontrado, no entanto, é interessante e abre a perspectiva para que a dose estabelecida de 0,5mg/Kg/dia possa ser melhor avaliada em um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego.

Os nossos resultados devem ser interpretados no contexto de algumas limitações metodológicas. A inexistência de diferença entre os grupos poderia estar associada a problemas com tamanho amostral (Erro tipo 2). No entanto, os escores médios na ABRS (tanto para pais quanto professores) foram inclusive menores em vários dias avaliados no grupo que recebeu placebo do que no grupo que recebeu MFD. A avaliação com os pais foi feita nas segundas-feiras, sendo o escore da ABRS realizado retroativamente ao fim de semana. Após usar o fármaco na segunda-feira, as crianças poderiam estar melhores e os pais lembrando-se menos dos sintomas no fim de semana. No entanto, a maioria dos pais no estudo trabalhava todo o dia nas segundas-feira e todas as crianças estavam na escola, portanto a avaliação realizada neste dia tende a ter menos efeito de halo relacionado aos sintomas na própria segunda-feira. Além disto, esperava-se que se sintomas importantes estivessem presentes no fim de semana, eles não sofressem um impacto de um viés de lembrança (*recall-bias*) apenas um dia após. Nesse estudo avaliamos somente meninos, portanto a generalização para meninas com TDAH não é possível.

A realização do feriado terapêutico no uso dos estimulantes para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes deve ser cada vez mais estudada. Nossos achados sugerem que esta estratégia poderia diminuir o impacto dos principais efeitos colaterais do MFD no fim de semana, aumentando a tolerabilidade. Ao mesmo tempo, mantém-se a eficácia do fármaco, sendo que estes dois aspectos podem implicar uma adesão maior dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achenbach, T. M. Manual for the Child Behavior Checklist. Burlington, University of Vermont/ Department of Psychiatry, 1991.
2. Altman, D. G. Practical Statistics for Medical Research. London:Chapman & Hall, 1991, pp 302.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics* 108: 1033-1044, 2001.
4. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM IV), Washington D.C., 4th ed. , 1994.
5. Barkley, R. A.; Fischer, M.; Edelbrock, C. S.; Smallish, L. The Adolescent Outcome of Hyperactive Children Diagnosed by Research Criteria, I: An 8-Year Prospective Follow-up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:546-557, 1990a.
6. Barkley, R. A.; Murray, M. B.; Edelbrock, C.; Robbins, K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficits hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 86:2:184-192, 1990b.
7. Coffey, B. J. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Noshpitz, J. D. Handbook of Child and Adolescent Psychiatry. New York:John Wiley & Sons, 1997.

8. Conners, C. K.; Barkley, R. A. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 21: 809-843, 1985.
9. Dean, A. G.; Dean, J. A.; Coulombier, D.; Brendel, K. A.; Smith, D. C.; Burton, A. H.; Dicker, R. S.; Sullivan, K.; Fagan, R. F.; Arner, T. G. Epiinfo, version 6: a word processing database, and statistical program for epidemiology on microcomputers. Atlanta:Center for Disease Control and Prevention, 1995.
10. Dulcan, M.; Dunne, J. E.; Ayres, W.; Arnold, V.; Benson, S.; Bernet, W.; Bukstein, O.; Kinlan, J.; Leonard, H.; Licamele, W.; McClellan, J. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(Supplement): 85-121, 1997.
11. Greenhill, L. L.; Swanson, J. M.; Vitiello, B.; Davies, M. et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):180-7 2001.
12. James, R. S.; Sharp, M. W.; Bastain, A. B. et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:11, 2001.
13. Orvaschel, H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 21: 737-744, 1985.

14. Rapport, M. D.; Denney, C. Titrating methylfenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: is body mass predictive of clinical response? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(4):523-530, 1997.
15. Roman, T.; Schmitz, M.; Polanczyk, G.; Eizirik, M.; Rohde, L. A.; Hutz, M. H. Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 105: 471-478, 2001.
16. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Harding, M.; O'Donnell, D.; Griffin, S. Pharmacotherapy of Attention-deficit Hyperactivity Disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 409-428, 1996.
17. Taylor, E. Syndromes of attention-deficit and overactivity In: Rutter, M. & Taylor, E. & Hersov, L. eds. *Child and Adolescent Psychiatry*. London:Blackwell Scientific, 1994.
18. The ADHD Molecular Genetics Network: Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 96: 251-257, 2000.
19. The MTA Cooperative Group. A 14- Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention- Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 1073-1086, 1999.

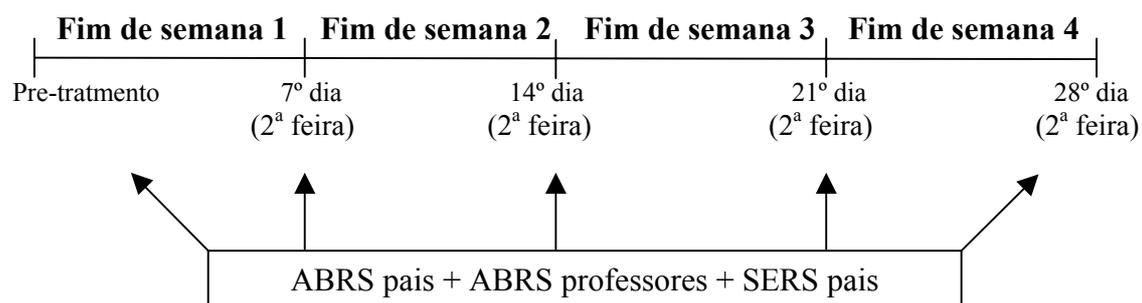
20. Thiruchelvam, D.; Charach, A.; Schachar, R. J. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 922-928, 2001.
21. Vitiello, B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001.
22. Zarin, D. A. et al. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1262-1270, 1998.
23. Wechsler, D. WISC-III / Manual. New York: The Psychological Corporation, 1991.
24. Weiss, G. Attention Deficit Hyperactivity Disorders. In: LEWIS, M. Ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2 ed., 1996.

Tabela 1. Características demográficas, QI, tipo de TDAH e escores basais nas escalas de problemas atencionais do TRF e CBCL nos grupos metilfenidato e placebo

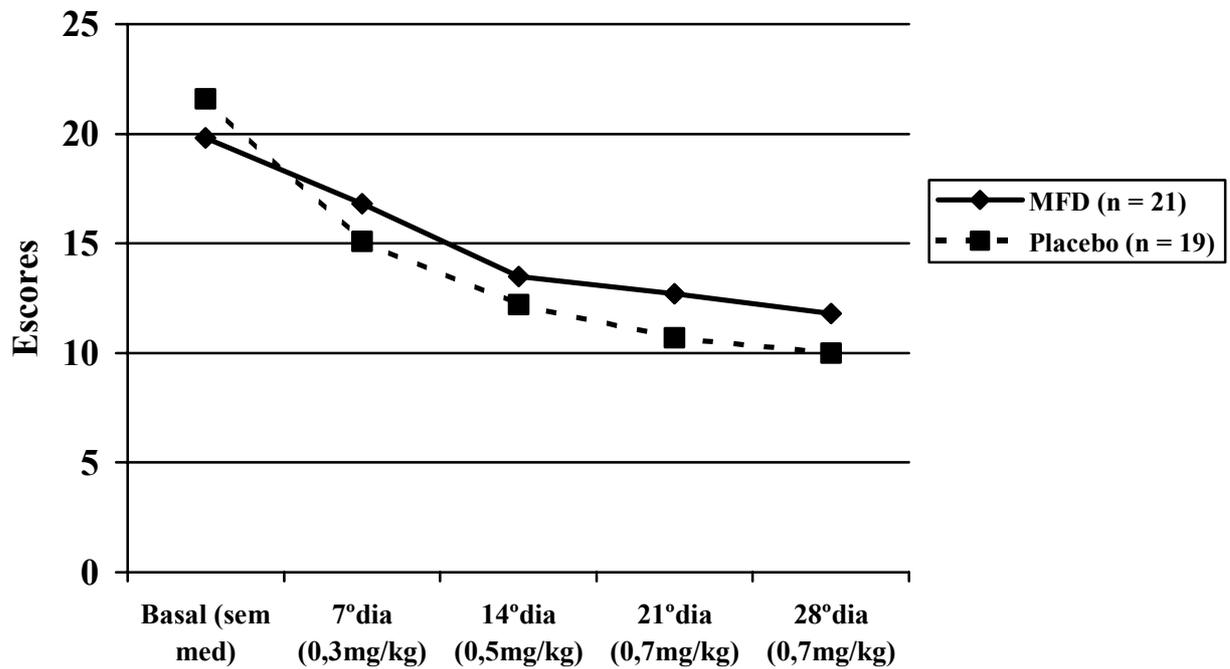
Características ^{a,b}	MFD		Placebo	
		(n = 21)		(n = 19)
Idade (anos)	9,0	(2,2)	9,6	(2,8)
Etnia (europeus-brasileiros)	16	(76,2)	15	(78,9)
QI Estimado	97,3	(17,1)	93,5	(17,3)
Rendimento familiar mensal (nº de salários mínimos por membro da família)	3,3	(2,4)	2,4	(1,7)
Tipo TDAH (combinado)	20	(95,2)	17	(89,5)
Escore basal para problemas de atenção na Escala CBCL	71,2	(9,3)	73,4	(8,1)
Escore basal para problemas de atenção na escala TRF	73,2	(12,1)	78,8	(10,5)

Nota: TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade; MFD = Metilfenidato; CBCL = Children Behavior Checklist; TRF = Teacher Report Form; a = média e desvio padrão (em parênteses) são relatados por variáveis contínuas; n e percentagem (em parênteses) são relatados por variáveis categóricas; b = nenhuma diferença significativa entre grupos em qualquer uma das variáveis analisada

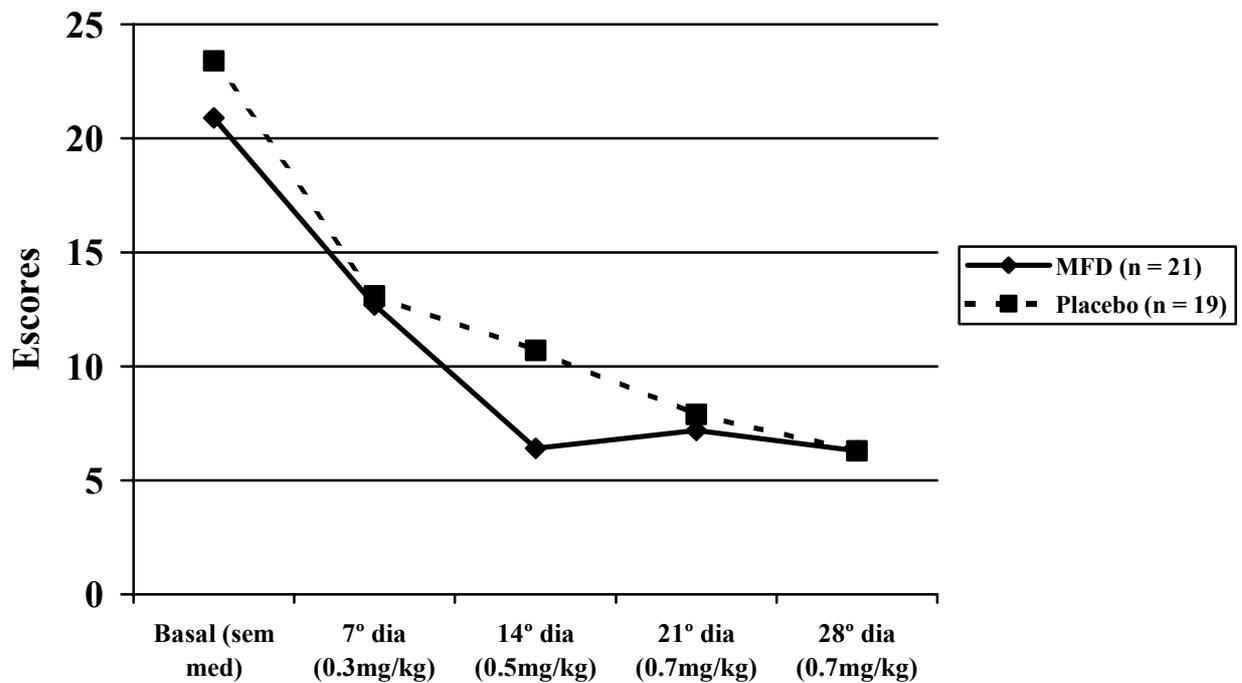
Figura 1. Esquematização do processo de avaliação no estudo



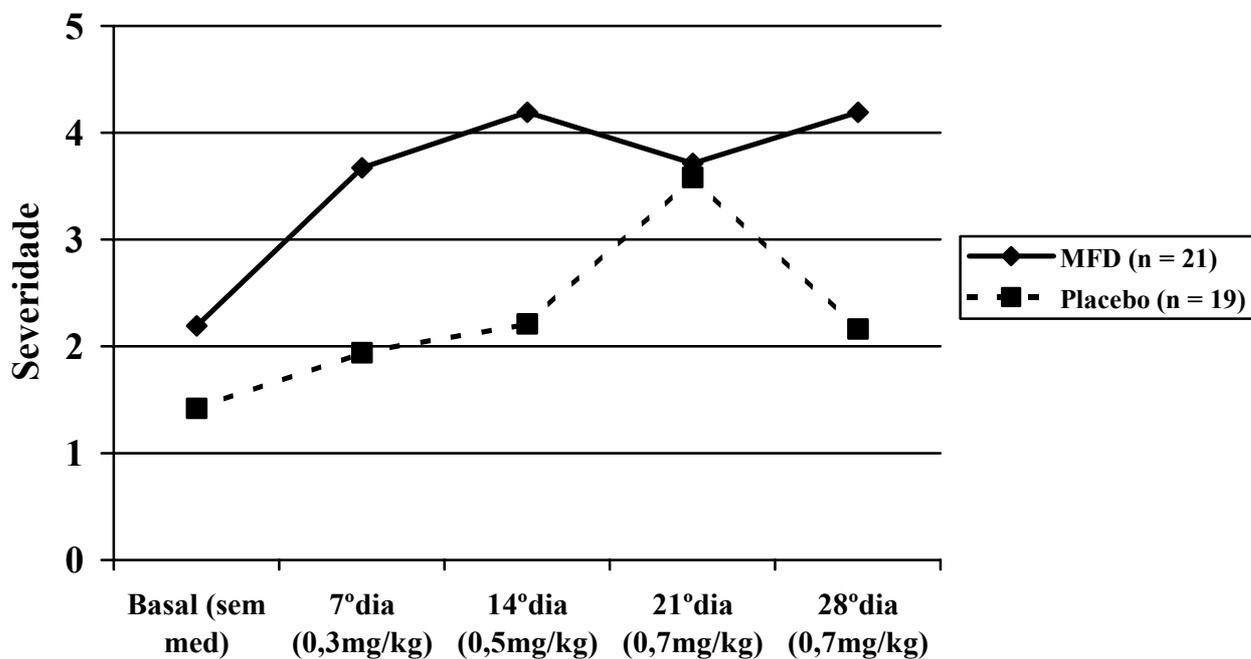
2a) ABRS (pais)



2b) ABRS (professores)



3a) Diminuição do apetite



3b) Insônia

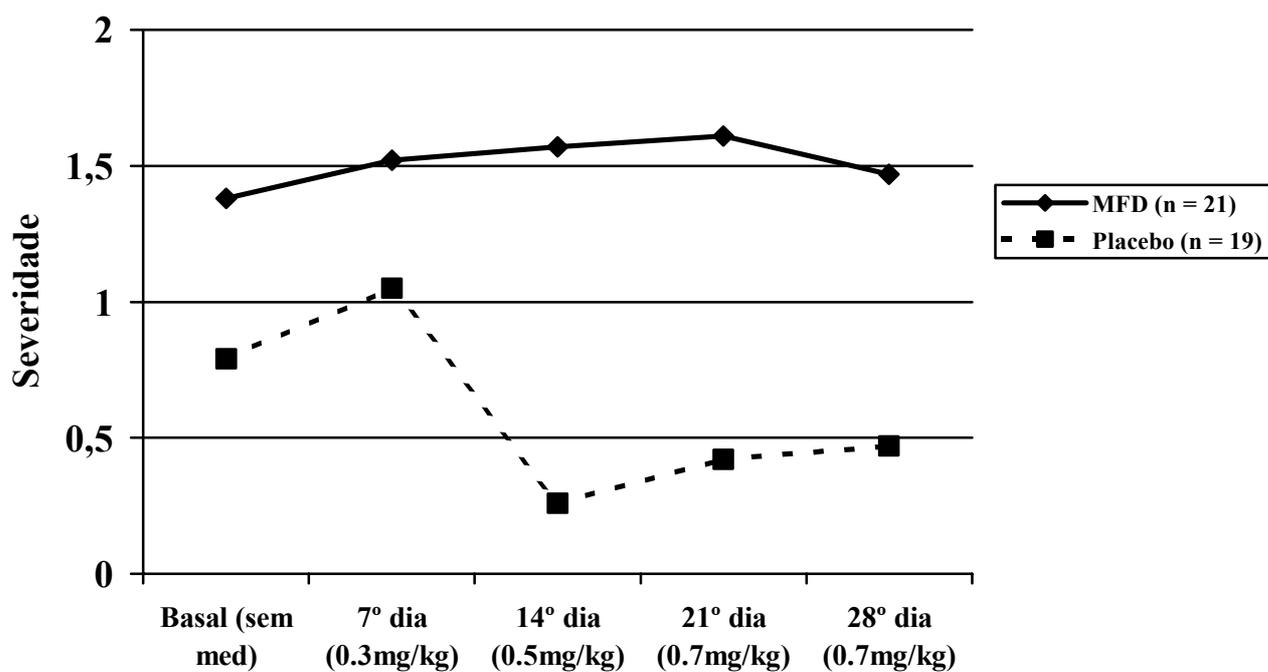


Figura 1. Diagrama da avaliação dos sintomas de TDAH e efeitos adversos do MFD. TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade ; MFD = metilfenidato; ABRS = Conners' Abbreviated Rating Scale; SERS = Conners' Side Effect Rating Scale.

Figura 2. Média dos escores paternos na *Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS) por fim de semana durante os cinco dias de avaliação no grupo que recebeu metilfenidato no fim de semana (MFD) e o grupo que recebeu placebo nos fins de semana (figura 2a). Nenhum efeito foi detectado para grupo estudado ($p = 0,51$), mas um efeito de dose foi encontrado ($p < 0,001$). Na Figura 2b, média dos escores para professores na *Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS) para o primeiro dia de aula após o fim de semana durante os cinco dias de avaliação no grupo que recebeu metilfenidato nos fins de semana (MFD) e o grupo que recebeu placebo nos fins de semana. Novamente nenhum efeito foi detectado para grupo estudado ($p = 0,16$), mas um efeito de dose foi encontrado ($p < 0,001$).

Figura 3. Média dos escores paterno sobre a severidade da diminuição de apetite por fim de semana após os cinco dias de avaliação no grupo que recebeu metilfenidato nos fins de semana(MFD) e o grupo que recebeu placebo nos fins de semana (figura 3a). Uma tendência para um efeito significativo foi detectado para grupo estudado ($p = 0,08$), e um efeito de dose foi encontrado ($p < 0,02$). Na Figura 3b, média dos escores paternos sobre severidade da insônia por fim de semana após os cinco dias de avaliação no grupo que recebeu metilfenidato nos fins de semana e o grupo que recebeu placebo nos fins de semana. Novamente, uma tendência para um efeito significativo foi detectada para grupo ($p = 0,05$), mas um efeito de dose não foi encontrado ($p = 0,83$).