

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

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DA
RISPERIDONA E DO METILFENIDATO NA REDUÇÃO DE SINTOMAS
DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
RETARDO MENTAL MODERADO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALCEU GOMES CORREIA FILHO

PORTO ALEGRE, 2004

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

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DA
RISPERIDONA E DO METILFENIDATO NA REDUÇÃO DE SINTOMAS
DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
RETARDO MENTAL MODERADO

ALCEU GOMES CORREIA FILHO

Dissertação apresentada à UFRGS,
Faculdade de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria,
para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

ORIENTADOR

PROF. DR. LUIS AUGUSTO P. ROHDE

PORTO ALEGRE, 2004

C824a Correia Filho, Alceu Gomes

Avaliação da eficácia e tolerabilidade da risperidona e do metilfenidato na redução de sintomas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes com retardo mental moderado / Alceu Gomes Correia Filho ; orient. Luis Augusto Paim Rohde. – 2004.
171 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2004.

1. Transtorno da falta de atenção com hiperatividade 2. Retardo mental 3. Criança
4. Adolescente 5. Risperidona 6. Metilfenidato I. Rohde, Luis Augusto Paim II. Título.

NLM: WS 350.8.A8

***“UMA SOCIEDADE QUE NÃO PRIORIZA A INFÂNCIA É UMA SOCIEDADE
QUE HIPOTECOU O SEU FUTURO”***

ESQUIVEL

***A minha família pelo afeto
e apoio incondicional.***

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luis Augusto Rohde, pelas oportunidades que tenho tido de participar do PRODAH e pela orientação precisa, disponível e com grande talento científico.

Aos colegas que participaram deste trabalho: Dr. Rafael Bodanese, as Psicólogas Maria da Graça Borges Fortes e Júlia Álvares, a Tatiana Silva, e a todos os colegas do PRODAH, sem os quais este estudo não teria se realizado.

Às Professoras Maria Lucrecia Zavaschi, Olga Falcetto e Ana Bassols pelo incentivo e aprendizado em minha formação na Psiquiatria da Infância e Adolescência.

RESUMO

O artigo apresenta um ensaio clínico cujo objetivo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade, a curto prazo, da Risperidona e do Metilfenidato na redução de sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes com Retardo Mental Moderado (RMM) que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH. Foram acompanhados, durante 4 semanas, 46 pacientes com diagnóstico de RMM e TDAH que receberam metilfenidato ou risperidona. As medidas de eficácia foram avaliadas através da aplicação das escalas “Swanson, Nolan, and Pelham” – SNAP-IV e do Formulário Nisonger Para Avaliação do Comportamento da Criança. Os efeitos colaterais das medicações foram detectados através da aplicação das escalas “Barkley’s Side-Effects Rating Scale” (SERS) e da “Ugvald for Kliniske Undersgelseser”(UKU). Não foram detectadas diferenças significativas entre os dois grupos no final do ensaio (todos os $TE \leq 0.27$). Ocorreu uma significativa redução de peso nos pacientes do grupo do metilfenidato e um significativo ganho de peso nos pacientes do grupo da risperidona. Nossos achados preliminares sugerem que tanto a risperidona como o metilfenidato podem ser eficazes na redução de sintomas do TDAH nestes pacientes com Retardo Mental Moderado. O perfil dos efeitos colaterais pode ser importante na decisão da medicação a ser escolhida.

Palavras-chave: Risperidona, Metilfenidato, TDAH ,Retardo Mental.

Título: Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade na Redução de Sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças e Adolescentes com Retardo Mental Moderado

ABSTRACT

The article describes a clinical trial. The objective was to evaluate the short-term efficacy and tolerability of risperidone and methylphenidate (MPH) in reducing symptoms related to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents with Moderate Mental Retardation (MMR) who fulfilled DSM-IV criteria for ADHD. In a 4-week, 46 subjects with MMR and ADHD were enrolled and randomized for Risperidone or Methylphenidate (MPH). The outcome measurements for efficacy were the Swanson, Nolan, and Pelham Scale (SNAP-IV), and the Nisonger Child Behavior Rating Form (NCBRF). Side effects were assessed by Barkley's Side-Effects Rating Scale and Ugvald for Kliniske Undersgelsler (UKU). There were no significant differences between the two groups in any scale at end of the trial (all ES \leq 0.27). There was a significant weight reduction in MPH patients and a significant weight gain in the risperidone group. Our preliminary findings suggest that both risperidone and MPH might be effective in reducing ADHD symptoms in patients with moderate mental retardation. The profile of side effects might be of some importance in deciding which medication should be chosen.

Key words: ADHD, Mental Retardation, Methylphenidate, Risperidone.

Title: Risperidone and Methylphenidate in Reducing Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Moderate Mental Retardation.

SUMÁRIO

C824A CORREIA FILHO, ALCEU GOMES	3
1.INTRODUÇÃO.....	10
2. BASE CONCEITUAL INTRODUTÓRIA.....	13
2.1. TERMINOLOGIA, DEFINIÇÕES E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO RETARDO MENTAL.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.3 EPIDEMIOLOGIA DOS TRANSTORNOS MENTAIS COMÓRBIDOS COM RM.....	20
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	23
2.4.1 <i>Retardo Mental</i>	23
2.4.2 <i>Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade</i>	27
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA REFERENTE A QUESTÃO DE PESQUISA.....	31
3.1 MÉTODO DE REVISÃO.....	31
3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO RETARDO MENTAL EM COMORBIDADES COM TDAH.....	32
3.2.1 <i>Os estimulantes</i>	33
3.2.2 <i>Antipsicóticos</i>	39
4. JUSTIFICATIVA.....	46
5. OBJETIVOS.....	47
5.1 OBJETIVO GERAL.....	47
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	48
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
8. ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	62
9. ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS.....	101
APÊNDICE : TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	140
ANEXO 1: “ SWANSON, NOLAM AND PELHAM” (SNAP – IV).....	145
ANEXO 2. SUB-ESCALA DE HIPERATIVIDADE DO “ FORMULÁRIO NISONGER PARA AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA CRIANÇA - VERSÃO DOS PAIS”.....	151
ANEXO 3. ESCALA DE PONTUAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES ESTIMULANTES.....	156
ANEXO 4. ESCALA UKU DE EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIPSICÓTICOS.....	159

1.INTRODUÇÃO

O retardo mental (RM) é uma entidade clínica heterogênea de conceituação variada e não consensual. Caracteriza-se por um funcionamento intelectual significativamente inferior à média, acompanhado de limitações significativas no funcionamento adaptativo em pelo menos duas das seguintes áreas de habilidades: comunicação, autocuidados, vida doméstica, habilidades sociais/interpessoais, uso de recursos comunitários, auto-suficiência, habilidades acadêmicas, trabalho, lazer, saúde e segurança, com início antes dos 18 anos (American Psychiatric Association, APA, 1994).

O RM é considerado uma questão de saúde pública pela Organização Pan-americana de Saúde que enfatiza, desde os anos 70, a necessidade de uma atenção mais direta ao mesmo por parte dos setores de administração pública (Llerena et al., 2000). O impacto desta condição na sociedade é enorme, considerando custos financeiros, estresse nas famílias e severo prejuízo na esfera acadêmica e social.

Indivíduos com Retardo Mental apresentam uma prevalência de transtornos mentais comórbidos estimada em três a quatro vezes àquela da população geral (APA, 1994). A incidência de transtornos mentais em comorbidade está relacionada com a gravidade do retardo mental. Assim, quanto mais grave o RM,

maior é o risco de apresentar outros transtornos mentais associados (Murphy et al., 1995). O Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade (TDAH) aparece como um dos transtornos mentais mais comumente associados ao retardo mental; cerca de 7- 18 % dos pacientes com RM apresentará TDAH em comorbidade (Handen et al., 1994). Em recente estudo com uma amostra referida, foi documentada uma prevalência ainda maior de TDAH (80%) em crianças com RM (Aman et al., 2003). O TDAH é um transtorno que se caracteriza por sintomas marcados de desatenção, hiperatividade e impulsividade em pelo menos dois ambientes, com prejuízo importante e clinicamente detectável (APA., 1994).

O adequado diagnóstico das comorbidades psiquiátricas em indivíduos com RM é um importante fator na decisão do tratamento farmacológico destes pacientes, já que a psicofarmacoterapia tem papel fundamental no manejo dos sintomas da maioria dos transtornos comórbidos com o RM (Einfeld, 2001).

Na quase totalidade dos estudos farmacológicos envolvendo crianças e adolescentes, a presença de RM é critério de exclusão, fazendo com que a decisão sobre o tratamento desses pacientes tenha que se basear na extrapolação de dados provenientes de estudos com amostras de pacientes sem RM. Assim, são poucas as pesquisas avaliando a eficácia e efeitos colaterais de psicofármacos no tratamento da comorbidade TDAH e RM (Handen et al., 1999). Esta lacuna no conhecimento torna-se maior quando revisamos estudos com psicofármacos no sub-grupo com retardo mental moderado (RMM) e TDAH. Isso é ainda mais grave, já que as diferenças de funcionamento em relação a indivíduos sem prejuízos cognitivos são ainda maiores.

A prática clínica tem demonstrado que tanto o Metilfenidato quanto a Risperidona têm sido utilizados em nosso meio como abordagens farmacológicas para crianças e adolescentes com RMM e TDAH. Não encontramos, entretanto, um único ensaio clínico avaliando eficácia e efeitos colaterais da Risperidona ou Metilfenidato especificamente neste sub-grupo de pacientes na literatura pesquisada. Esses progressos em termos de evidência científica são importantes, porque sabemos que a doença mental em crianças e adolescentes com RMM pode dificultar a adaptação aos arranjos de vida e às pessoas com as quais entram em contato.

O conhecimento desta situação legitima a relevância deste estudo, pois a existência de programas específicos de tratamento do retardo mental e TDAH traz a esperança de que estas crianças e adolescentes possam ser mais estimulados dentro de suas condições reais, visando sua melhor adaptação social. O presente trabalho visa o estudo da eficácia e efeitos adversos do uso da risperidona e metilfenidato em crianças e adolescentes com RMM e TDAH. Inicialmente, são revisados os aspectos mais relevantes do quadro conceitual do problema de pesquisa. Posteriormente, apresenta-se o artigo que aborda diretamente o objeto da pesquisa nas versões em português e inglês.

2. BASE CONCEITUAL INTRODUTÓRIA

2.1. Terminologia, definições e critérios diagnósticos do Retardo Mental

O RM é um fenômeno complexo com definição e terminologia que tem variado com o tempo, não havendo um consenso sobre a melhor nomenclatura entre organizações de saúde, manuais, associações e literatura científica. Nos últimos 100 anos, o termo mudou nove vezes, nos E.U.A, como tentativa de descrever a mesma população envolvida (American Association on Mental Retardation, AAMR., 2002). Um extenso estudo realizado pela Universidade de Kansas, revisando essencialmente a questão da nomenclatura, concluiu que o termo retardo mental ainda é a expressão mais utilizada nos Estados Unidos, seguida pelos termos: Deficiência mental, Deficiência intelectual, incapacidade mental, subnormalidade mental, atraso mental, treináveis, e educáveis (Schroeder et al., 2002).

No Brasil, a Coordenadoria Nacional para Integração da Pessoa com Deficiência – CORDE- preconiza o termo Deficiência Mental, desaconselhando a expressão retardo mental (CORDE, 2000). Da mesma forma, renomados autores nacionais utilizam o termo Deficiência Mental em livros-textos recentes (Assumpção Jr, 2003).

A Organização Mundial da Saúde recomendou o termo “subnormalidade mental”, que inclui duas categorias: retardo mental (funcionamento subnormal secundário a causas patológicas básicas identificáveis) e deficiência mental (QI inferior a 70), que freqüentemente é usado como termo legal (World Health Organization, WHO, 1992).

A mais recente definição para retardo mental endossada pela AAMR (1992) explicita que o retardo mental refere-se a limitações importantes no funcionamento atual do indivíduo. Caracteriza-se por funcionamento intelectual significativamente inferior à média, acompanhado de limitações significativas no funcionamento adaptativo das seguintes habilidades: comunicação, autocuidado, vida doméstica, uso de recursos comunitários, auto-suficiência, saúde e segurança, habilidades acadêmicas, lazer e trabalho. O retardo mental manifesta-se antes dos 18 anos (Luckasson et al., 2002).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Prática Profissional em Retardo Mental (American Psychological Association, APA, 1996), o RM refere-se a: (a) limitações significativas no funcionamento intelectual geral; (b) limitações significativas no funcionamento adaptativo existindo concomitantemente; e (c) início das limitações intelectuais e adaptativas antes dos 22 anos.

As últimas edições do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) (APA., 1994) e da Classificação Internacional das Doenças (CID) (WHO, 1992) mantêm os termos Retardo Mental, ainda que nos últimos 2 anos haja uma aceitação crescente do termo Deficiência Mental. As definições da CID-

10 e da DSM-IV apresentam pequenas diferenças nos seus critérios. Para a CID-10, o RM é uma condição de desenvolvimento interrompida por comprometimento de habilidades manifestadas durante o período de desenvolvimento, as quais contribuem para o nível global de inteligência, isto é, aptidões cognitivas, de linguagem, motoras e sociais. A CID 10 não enfatiza, como o DSM-IV, a necessidade na utilização dos testes de QI na caracterização do RM.

De acordo com o DSM-IV, são os seguintes os critérios diagnósticos para Retardo Mental:

A. Funcionamento intelectual significativamente inferior à média: um QI de aproximadamente 70 ou abaixo, em um teste de QI individualmente administrado (para bebês, um julgamento clínico de funcionamento intelectual significativamente inferior à média).

B. Déficits ou prejuízos concomitantes no funcionamento adaptativo atual (isto é, a efetividade da pessoa em atender aos padrões esperados para a sua idade por seu grupo cultural) em pelo menos duas das seguintes áreas: comunicação, cuidados pessoais, vida doméstica habilidades sociais/interpessoais, uso de recursos comunitários, independência, habilidades acadêmicas, trabalho, lazer, saúde e segurança.

C. Início anterior aos 18 anos.

Codificar com base no nível de gravidade refletindo nível de prejuízo intelectual

317 Retardo Mental Leve Nível de QI de 50-55 a aproximadamente 70

318.0 Retardo Mental Moderado Nível de QI de 35-40 a 50-55

318.1 Retardo Mental Severo Nível de QI de 20-25 a 35-40

318.2 Retardo Mental Profundo Nível de QI abaixo de 20-25

319 Retardo Mental Gravidade Inespecificada: quando existe forte suposição de Retardo Mental, mas a inteligência da pessoa não pode ser testada por instrumentos padronizados.

O sistema de classificação da AAMR não especifica níveis de gravidade como o DSM-IV, e sim “Padrões de Intensidade de Apoios Necessários” classificados como: Intermitente, Limitado, Extensivo e Global. Tais padrões não são diretamente comparáveis aos níveis de gravidade do DSM-IV.

2.2 Epidemiologia

As limitações acerca da terminologia e definições do RM geram obstáculos nos estudos epidemiológicos, visto que estimativas de prevalência e demais

características demográficas dependerão das normatizações de definição, classificação e diagnóstico. Em revisão dos estudos, pode-se constatar como a prevalência do RM difere de acordo com a idade, gênero, etnia, meio socioeconômico e região estudada (Rutter et al., 1970; Gilberg et al., 1986; Murphy et al., 1995; Katusic et al., 1996; Bradley et al., 2002; Durkin, 2002).

A estimativa de prevalência do RM, em qualquer idade, varia de 1% a 5% de acordo com a maioria da literatura consultada (APA, 1994; WHO, 1985; The Arc, 1982). Quando o diagnóstico de RM é feito levando em consideração apenas o QI, a prevalência tende a ser maior. Em países desenvolvidos, a prevalência do RM atinge índices ao redor de 1%. Em um estudo nos EUA, a prevalência do RM em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos variou de 0,3% em New Jersey a 3,1% no Alabama (MMWR, 1996). Cerca de 1% das crianças em idade escolar nos E.U.A estão recebendo serviços educacionais destinados a portadores de RM (U.S Department of Education, 2000). Estudos na Suécia apontam uma prevalência de RM em adolescentes de 13 a 17 anos ao redor de 1,7 % (Gilberg et al., 1986). Quando avalia-se a prevalência de RM de acordo com a gravidade, as estimativas sugerem que cerca de 85% dos casos referem-se ao retardo mental leve, 10% dos casos ao retardo mental moderado, 3-4% apresentam RM severo e 1-2% RM profundo (A.P.A, 1994).

A prevalência em países em desenvolvimento parece ser ainda mais elevada. Uma estimativa da Organização Mundial da Saúde informa que cerca de 5%

destas populações apresentará RM (WHO, 1985). A prevalência do RM no Brasil é apenas estimada. De acordo com um censo realizado pela Organização das Nações Unidas e Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, cerca de 5% da população brasileira apresentava algum tipo de RM (Llerena et al., 2000). Um dos raros estudos realizados no Brasil, considerado uma referência epidemiológica por contemplar uma amostra representativa da população e a formulação de uma metodologia específica e adaptada à realidade brasileira, é a investigação de autoria de Almeida Filho (1985), realizada através do programa de Saúde mental da faculdade de medicina da Bahia. De acordo com esse autor, a prevalência de transtornos mentais na infância é estimada em 23,2%, sendo que desse valor, 2,5% são casos de retardo mental e transtornos orgânico-cerebrais, ocupando assim a 2ª maior prevalência isolada (Almeida Filho, 1985).

Em relação a etnia, um estudo de prevalência com crianças na cidade de Atlanta (E.U.A) encontrou uma prevalência maior de RM leve entre crianças afro-americanas, acima dos 6 anos, do que nas caucasianas. Entretanto, este estudo detectou claramente a presença de vários fatores sócio-demográficos influenciando significativamente nesta disparidade (Yeargin-Allsopp, 1995).

Em relação ao gênero, a maioria dos estudos indica que o RM apresenta uma prevalência maior no sexo masculino (1,6 homens/1 mulher) (Gilberg et al., 1983., Alberman, 1987; Murphy et al., 1987; Bradley et al., 2002). Uma possível explicação para estes achados reside no fato de que meninos com RM, que se

encontram no limite superior do QI. apresentam mais dificuldades no desempenho escolar do que meninas com as mesmas características (Richardson et al., 1986); portanto, são mais reconhecidos. Entretanto, um estudo de coorte em Minnesota concluiu que a prevalência de RM nos primeiros 4 anos de vida é semelhante para ambos os sexos e a incidência acumulada para o retardo mental severo foi cerca de duas vezes maior em meninas do que em meninos (Katusic et al., 1996).

Em relação a classe sócio-econômica, dois estudos apontam uma maior prevalência de RM leve em classes sociais menos favorecidas (Gilberg et al., 1986; Bradley et al., 2002). Um outro estudo realizado na Noruega com 30037 crianças com RM nascidas entre 1980 e 1985 constatou que as crianças com retardo mental severo apresentavam nível sócio-econômico maior do que as crianças com retardo mental leve (Stromme e Magnus, 2000). De acordo com o DSM-IV, a prevalência de RM devido a fatores biológicos conhecidos é similar nas diferentes classes sócio-econômicas, exceto pelo fato de certos fatores etiológicos estarem relacionados a situação sócio-econômica mais baixa (APA, 1994). Em casos nos quais é impossível detectar qualquer causa biológica específica, as classes sócio-econômicas menos favorecidas são mais representadas. Geralmente, nestes casos o RM é leve, embora todos os níveis de gravidade estejam representados.

O cálculo com exatidão da incidência do RM implica em desafios metodológicos, devido as enormes dificuldades em estabelecer seu início. A mais

alta incidência do RM é registrada em criança com idade escolar, com pico entre 10 e 14 anos (Bradley et al., 2002; Murphy et al., 1995). Nas populações de mais idade, a prevalência tende a ser menor, já que os indivíduos com RM severo ou profundo tem menor expectativa de vida, devido a complicações de outros transtornos clínicos freqüentemente associados (Szymanski e King, 1999).

2.3 Epidemiologia dos transtornos mentais comórbidos com RM

Constata-se uma discrepância nos estudos revisados quanto as notificações dos índices de prevalência de psicopatologia em indivíduos com RM (Tanguay, 1990; Bregman, 1991; Borthwick-Duffy, 1994; Emerson, 2003). As diferenças nestes achados estão possivelmente relacionadas às variações metodológicas bem como o uso de diferentes critérios diagnósticos nas amostras pesquisadas. Historicamente, indivíduos com RM não eram avaliados rotineiramente no que se refere a presença de outros transtornos psiquiátricos associados (Reiss et al., 1982). Esta tendência dos clínicos em identificar os sintomas como expressão do RM e não como possível transtorno psiquiátrico associado leva ao sub-diagnóstico de comorbidades (Reiss, 1994). A presença de comorbidades tem sérias repercussões na identificação, tratamento e reabilitação de pacientes com RM.

Num estudo pioneiro, Rutter e colaboradores (1976) compararam a prevalência de psicopatologia em crianças com e sem RM na Ilha de Wight

registrando uma prevalência 5 vezes maior de transtornos comórbidos em crianças com RM quando comparadas com crianças sem RM. Algumas revisões sugerem taxas diversas (embora altas) de prevalência de transtornos mentais em comorbidade com RM; taxas essas variando de 27% a 71%, sendo que todos os sub-grupos estavam incluídos nesta população (Bregman., 1991; Szymanski, 1999).

Outras estimativas indicam que cerca de 37% dos indivíduos com RM apresentam problemas psiquiátricos importantes, sendo que estes índices são bem mais elevados quando avalia-se aspectos relacionados a conduta. Isto porque dificuldades na conduta adaptativa já estão inseridas nas características do RM (A P A, 1994; WHO, 1992) . O transtorno de conduta aparece como o transtorno mais freqüente em crianças com RM com prevalências que diferem de acordo com a gravidade do RM. Assim cerca de 5,5% dos indivíduos com RM leve, 8,5% dos com RM moderado, 13,9% com RM severo e 17% com RM profundo apresentarão sintomas relacionados a problemas de conduta (Feinstein, 1996). Em outro estudo, 33% das crianças com RM leve apresentam Transtorno de conduta associado (Richardson et al., 1985). Por sua vez, Gilberg e colaboradores (1986) encontraram que crianças com RM severo apresentavam cerca de 64% de transtornos disruptivos associados.

O Transtorno Autista é associado a uma elevada prevalência de RM. Assim, cerca de 75% destes pacientes funcionam em algum nível de RM. Nos pacientes

com RM a presença de Transtorno Invasivo tende a ser mais prevalente na faixa de RM moderado a severo (APA,1994).

De um modo geral, todos os transtornos de ansiedade, incluindo Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno do Pânico e fobias têm sido descritos em pacientes com RM. Os transtornos de ansiedade aparecem com uma prevalência de 26% em uma amostra ambulatorial com RM leve (Feinstein e Reiss, 1996). O transtorno de estresse pós-traumático é visto como sub-diagnosticado, uma vez que esta população torna-se vulnerável a exploração, maus-tratos e abuso sexual (Ryan, 1994).

Em relação aos transtornos afetivos, os quadros depressivos parecem estar mais prevalentes no RM leve (4%) do que no RM severo (1,5%) (Gilberg et al., 1986). Para outros autores, os transtornos afetivos bem como o transtorno esquizofrênico parecem ter prevalências similares a da população geral (Reiss,1994).

Existe uma longa discussão na literatura (que foge ao alcance dessa dissertação), se o TDAH deveria ser diagnosticado na presença de RM, já que em alguns casos os sintomas básicos do TDAH (desatenção, hiperatividade, impulsividade) podem fazer parte do quadro global de RM. Embora o tema seja controverso, há um a tendência mais recente de firmar o diagnostico de TDAH sempre que os sintomas cardinais do transtorno estiverem claramente presentes e

causando prejuízo. Em função dessas divergências e de diferenças metodológicas, os estudos que avaliam a prevalência do TDAH em crianças com RM apresentam taxas bastante variáveis (Rutter et al., 1976; Bradley et al., 2002). No estudo de Gilberg e colaboradores (1986), o TDAH em crianças com RM aparecia em 7 a 15% dos casos, o que contrasta com a prevalência estimada em 3-5% entre crianças sem RM (Gilberg et al., 1986). Em um recente estudo na Holanda, com um total de 474 crianças com RM avaliadas pelos critérios do DSM-IV, o TDAH foi a segunda comorbidade mais prevalente, atingindo 14,8% da amostra e ficando atrás somente do diagnóstico de fobia específica (17,5%) (Dekker e Hans, 2003) . Outra recente investigação, também utilizando os critérios do DSM-IV, encontrou uma prevalência de 80% de TDAH em crianças com Retardo Mental provenientes de uma amostra clínica (Aman et al., 2003).

2.4 Características Clínicas

2.4.1 Retardo Mental

Não existem aspectos físicos específicos associados ao retardo mental. Quando ele faz parte de uma síndrome específica, os aspectos clínicos desta estarão presentes (por exemplo, características físicas da Síndrome de Down). Quanto mais grave o retardo mental maior a probabilidade de presença concomitante de condições neurológicas (por ex., convulsões), neuromusculares,

visuais, auditivas, cardiovasculares e outras. Da mesma forma, não foram encontrados achados laboratoriais associados unicamente ao RM. Estes quando aparecem, estão associados com uma condição médica geral específica concomitante (por ex., achados cromossômicos em várias condições genéticas, fenilalanina sangüínea elevada na fenilcetonúria ou anomalias no sistema nervoso central).

Considerando o desenvolvimento, bem como as deficiências dessa população, temos também as seguintes características clínicas descritas pelo DSM-IV (A.P.A, 1994).

Retardo Mental Leve (RML): *“ O Retardo Mental Leve equivale, basicamente, ao que costumava ser chamado de categoria pedagógica dos “educáveis”. Este grupo constitui o maior segmento (cerca de 85%) dos indivíduos com o transtorno. Em seu conjunto os indivíduos com este nível de Retardo Mental tipicamente desenvolvem habilidades sociais e de comunicação durante os anos pré-escolares (dos 0 aos 5 anos), têm mínimo prejuízo nas áreas sensório-motoras e com freqüência não são facilmente diferenciados de crianças sem Retardo Mental até uma idade mais tardia. Ao final da adolescência, podem atingir habilidades acadêmicas equivalentes aproximadamente à sexta série escolar. Durante a idade adulta, geralmente adquirem habilidades sociais e profissionais adequadas para um custeio mínimo das próprias despesas, mas podem precisar de supervisão, orientação e assistência, especialmente quando sob estresse social ou econômico*

incomum. Com apoios apropriados, os indivíduos com Retardo Mental Leve habitualmente podem viver sem problemas na comunidade, de modo independente ou em contextos supervisionados”. (DSM-IV, 4ª. ed.: 40-41, 1994).

Retardo Mental Moderado (RMM): “ *O Retardo Mental Moderado equivale, basicamente ao que costumava ser chamado de categoria dos “treináveis”, em termos pedagógicos. Este termo ultrapassado não mais deve ser usado, pois implica, erroneamente, que as pessoas com Retardo Mental Moderado não podem beneficiar-se de programas educacionais. Este grupo constitui cerca de 10% de toda a população de indivíduos com Retardo Mental. A maioria dos indivíduos com este nível de Retardo Mental adquire habilidades de comunicação durante os primeiros anos da infância. Eles beneficiam-se de treinamento profissional e, com moderada supervisão, podem cuidar de si mesmos. Eles também podem beneficiar-se do treinamento em habilidades sociais e ocupacionais, mas provavelmente não progredirão além do nível de segunda série em temas acadêmicos. Estas pessoas podem aprender a viajar independentemente, em locais que lhes sejam familiares. Durante a adolescência, suas dificuldades no reconhecimento de convenções sociais podem interferir no relacionamento com seus pares. Na idade adulta, a maioria é capaz de executar trabalhos não qualificados ou semi-qualificados sob supervisão, em oficinas protegidas ou no mercado de trabalho geral, e adaptam-se bem à vida na comunidade, geralmente em contextos supervisionados”. (DSM-IV, 4ª. ed.: 41, 1994).*

Retardo Mental Severo (RMS): “ O grupo com Retardo Mental Severo constitui 3-4% dos indivíduos com Retardo Mental. Durante os primeiros anos da infância, estes indivíduos adquirem pouca ou nenhuma fala comunicativa. Durante o período da idade escolar, podem aprender a falar e ser treinados em habilidades elementares de higiene, mas se beneficiam apenas em um grau limitado da instrução em matérias pré-escolares, tais como familiaridade com o alfabeto e contagem simples, embora possam dominar habilidades tais como reconhecimento visual de algumas palavras fundamentais à “sobrevivência”. Na idade adulta, podem ser capazes de executar tarefas simples sob estreita supervisão. A maioria adapta-se bem à vida em comunidade, em pensões ou com suas famílias, a menos que tenham uma deficiência associada que exija cuidados especializados de enfermagem ou outra espécie de atenção”. (DSM-IV, 4ª ed.:41, 1994).

Retardos Mental Profundo (RMP): “ O grupo com Retardo Mental Profundo constitui aproximadamente 1-2% dos indivíduos com Retardo Mental. A maioria dos indivíduos com este diagnóstico tem uma condição neurológica identificada como responsável por seu Retardo Mental. Durante os primeiros anos da infância, apresentam prejuízos consideráveis no funcionamento sensório-motor. Um desenvolvimento mais favorável pode ocorrer em um ambiente altamente estruturado, com constante auxílio e supervisão e no relacionamento individualizado com algum responsável por seus cuidados. O desenvolvimento

motor e as habilidades de higiene e comunicação podem melhorar com treinamento apropriado. Alguns desses indivíduos conseguem executar tarefas simples, em contextos abrigados e estritamente supervisionados”. (DSM-IV, 4ª ed.:41, 1994).

Retardo Mental, Gravidade Inespecificada: *“ O diagnóstico de Retardo Mental, Gravidade Inespecificada, aplica-se quando existe uma forte suposição de Retardo Mental, mas o indivíduo não pode ser adequadamente testado pelos instrumentos habituais de medição da inteligência. Isto pode ocorrer nos casos de crianças, adolescentes ou adultos que apresentam demasiado prejuízo ou falta de cooperação para serem testados, ou com bebês, quando existe um julgamento clínico de funcionamento intelectual significativamente abaixo da média mas os testes não fornecem valores de QI. Em geral, quanto menor a idade, mais difícil é a avaliação da presença de Retardo Mental, exceto nos casos com prejuízo profundo”. (DSM-IV, 4ª ed.:41-42, 1994).*

2.4.2 Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade

O Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade é uma entidade claramente definida com parâmetros e critérios clínicos provenientes de sistemas classificatórios como o DSM-IV e a CID –10. Esses sistemas classificatórios têm semelhanças nas diretrizes diagnósticas, embora utilizem nomenclaturas

diferentes (Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade no DSM IV e Transtornos Hiperativos na CID 10). Várias pesquisas em nosso meio encontraram indicativos de adequação dos critérios propostos pelo DSM-IV para a nossa população, reforçando a aplicabilidade destes critérios em nossa cultura (Rohde et al., 2001; Rohde, 2002).

Desatenção, hiperatividade e impulsividade formam a tríade sintomatológica clássica da síndrome. Esta tríade costuma aparecer com as seguintes características (Rohde et al., 2000)

Desatenção: Dificuldade de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares e de trabalho; dificuldade para manter atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parece não escutar quando lhe dirigem a palavra; não segue instruções e não termina tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evita ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental contínuo; perde coisas necessárias para tarefas ou atividades; é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa e apresenta esquecimentos em atividades diárias.

Hiperatividade: sintomas - agita as mãos ou os pés com frequência ou se remexe na cadeira; abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; corre ou escala em demasia, em

situações nas quais isto é inapropriado; dificuldade em brincar ou envolver-se silenciosamente em atividades de lazer; está freqüentemente “a mil” ou muitas vezes age como se estivesse a “todo vapor”; fala em demasia.

Impulsividade: sintomas – freqüentemente dá respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas; com freqüência tem dificuldade em esperar a sua vez e freqüentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (A.P.A, 1994).

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 antes dos 7 anos, ocorrendo em mais de um ambiente (casa e escola) e mantendo-se constantes ao longo do tempo. Assim flutuações desta sintomatologia com períodos assintomáticos não são características do TDAH. Os sintomas devem gerar um prejuízo significativamente na vida da criança (social, acadêmico). Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental.

De acordo com a combinação dos sintomas acima mencionados, três tipos de TDAH podem ser diagnosticados segundo o DSM-IV: a) Transtorno de Déficit de

Atenção/ Hiperatividade , Tipo Combinado. Os pacientes apresentam 6 sintomas de desatenção e 6 sintomas de hiperatividade durante os últimos 6 meses; b) Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Tipo Predominantemente Desatento. Os pacientes devem apresentar pelo menos 6 sintomas de desatenção e menos de 6 sintomas de hiperatividade nos últimos 6 meses; c) Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo. Os pacientes devem apresentar pelo menos de 6 sintomas de Hiperatividade/Impulsividade e menos de 6 sintomas de desatenção nos últimos 6 meses.

A presença clínica pode variar de acordo com o estágio de desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais freqüentes em pré-escolares com TDAH, do que sintomas de desatenção. A literatura indica que na adolescência os sintomas de desatenção e impulsividade costumam ser mais freqüentes que os sintomas de hiperatividade (AACAP,1997).

A presença de comorbidades também pode interferir na apresentação clínica do transtorno, dificultando o processo diagnóstico e implicando significativo impacto na história natural, no prognóstico e tratamento. Pesquisas tem mostrado que o TDAH aparece com alta prevalência de comorbidades com os transtornos disruptivos do comportamento (Transtorno de Conduta e Transtorno de Oposição Desafiante), situada em torno de 30-50% (Biederman et al., 1991; Rey, 1994; Schachar e Tanock , 1995). A prevalência de comorbidades com o TDAH também

é significativa com os seguintes transtornos: a) Depressão (15 a 20%) (Biederman et al., 1994); b) Transtornos de Ansiedade (cerca de 25%) (Perrin e Last, 1996); c) Transtornos de Aprendizagem (10 a 25%) (AACAP, 1997) ; c) Transtorno Bipolar (20-25%) (West et al., 1995). Observa-se ainda que 50% dos casos de Transtorno de Tique e Transtorno de Tourette apresentam TDAH em comorbidade (Nolan et al., 1996).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA REFERENTE A QUESTÃO DE PESQUISA

3.1 Método de Revisão

A revisão da bibliografia teve como foco o tratamento farmacológico do Retardo Mental associado ao Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade em crianças e adolescentes, mais especificamente os estudos sobre a eficácia e tolerabilidade da risperidona e do metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes com RM e TDAH. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, no período compreendido entre 1990 e 2003, nas seguintes bases de dados bibliográficos: MEDLINE e LILACS. As palavras-chave utilizadas em cruzamento na busca foram: Mental Retardation e Attention Déficit Hyperactive Disorder em cruzamento com Psychopharmacology, Risperidone e Methylphenidate. Foram também revisadas as referências bibliográficas relevantes de cada um destes

artigos. Além das bases de dados citadas, foram consultados livros-texto e páginas na internet relacionados ao tema.

3.2 Tratamento Farmacológico do Retardo Mental em comorbidades com TDAH

Não há um tratamento farmacológico com eficácia específica para o Retardo Mental. A intervenção medicamentosa centra-se nos sintomas das comorbidades em pacientes com RM que apresentem prejuízo significativo. Assim, a farmacoterapia no tratamento do RM em comorbidade com TDAH é parte integrante de um conjunto de intervenções que envolvem estratégias psicossociais adequadas a condição de cada indivíduo.

Não há evidência de que o RM por si mude o mecanismo de ação dos psicofármacos. Os efeitos das medicações nesta população geralmente não são diferentes daqueles esperados na população em geral. Mesmo na presença de alguma comorbidade neurológica ou outra condição clínica associada ao RM, os efeitos dos psicofármacos parecem ser os mesmos, embora a literatura sobre o assunto seja constituída quase que exclusivamente por relatos de casos (AACAP, 1999). Vale lembrar novamente que os poucos estudos avaliando intervenções farmacológicas na comorbidade RM e TDAH, incluíram poucos casos de RM moderado. Portanto, essa é uma área de pesquisa ainda incipiente.

3.2.1 Os estimulantes

O tratamento farmacológico para o TDAH tem sido amplamente avaliado em numerosos estudos em várias décadas de pesquisa (Richters et al., 1995). A literatura claramente apresenta os estimulantes como as medicações de primeira escolha para o TDAH (Grenhill, 1999), existindo mais de 150 estudos controlados demonstrando sua eficácia a curto prazo no transtorno. Cerca de 70% dos pacientes têm respostas clinicamente significativas aos estimulantes e os toleram bem (MTA Cooperative Group, 1999; Spencer et al., 1996). Nos E.U.A, assim como no Brasil, o estimulante mais prescrito é o Metilfenidato (MFD). Em função da clara eficácia, a prescrição de estimulantes nos E.U.A tem aumentado rapidamente.

Acredita-se que o MFD exerça seu efeito bloqueando a recaptação de dopamina e noepinefrina no neurônio pré-sináptico, estando esse efeito claramente demonstrado no *striatum* (Krause et al., 2000). O Metilfenidato é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo pico plasmático em 2 horas. A meia vida é de 3-4 horas. O metabolismo é hepático e a excreção renal. Em função da meia-vida curta, a medicação deve ser administrada em 2 ou 3 tomadas ao dia. A dose terapêutica parece situar-se entre 0,3-1mg/kg/dia. Os principais efeitos colaterais são: alteração do sono, mudança no apetite, náuseas,

vômitos, dor epigástrica, cefaléia, irritabilidade, taquicardia e tiques (Werry e Aman, 1999; Green, 1995).

Estudos avaliando o uso de estimulantes em crianças com TDAH e RM receberam pouca atenção na literatura especializada até 1990. De acordo com revisões anteriores, foram encontrados apenas 7 estudos envolvendo o uso de estimulantes em crianças com RM entre 1960 e 1988, sendo que 3 destes estudos foram realizados com uma população de crianças institucionalizada. Os achados destes trabalhos são controversos, alguns apontavam respostas positivas ao Metilfenidato enquanto outros mostravam fraca ou nenhuma resposta (Gadow and Poling, 1988). Uma possível explicação para estes achados contraditórios reside nos problemas metodológicos destes estudos. Uma revisão antiga de estudos farmacológicos incluindo crianças institucionalizadas com RM severo ou profundo demonstraram uma fraca resposta aos estimulantes (Aman, 1982).

Apesar desta escassez de estudos, dados estatísticos de 1985 demonstravam um uso significativo de estimulantes em crianças com RM na época. Cerca de 7,5% das crianças com RM leve, 3% das crianças com RM moderado e 1% das crianças com RM severo/profundo usavam MFD. Este é um índice superior ao uso de Metilfenidato entre crianças sem RM, estimado em 1-2% (Gadow, 1985).

Em um clássico ensaio clínico realizado com 30 crianças com RM, utilizando Metilfenidato, Tioridazina e Placebo, Aman e colaboradores (1991) detectaram diferentes respostas clínicas ao Metilfenidato. Crianças com RM mais severo (QI 45 ou menor), ou com uma idade mental inferior a 4,5 anos responderam pior ao Metilfenidato na avaliação dos professores nas sub-escalas de desatenção e hiperatividade da Escala de Conners, do que as crianças com RM e QI > 45. Os autores deste estudo sugeriram que os indivíduos com RM que não respondem favoravelmente ao Metilfenidato, poderiam estar apresentando alguma outra comorbidade (Transtorno Invasivo, por exemplo) não detectada. Os achados deste estudo concluíram que o QI pode ser um importante determinante da resposta clínica ao MFD. Em outros estudos que incluíram crianças em que o RM estava associado a síndromes genéticas, a resposta ao Metilfenidato demonstrou ser variável ou idiossincrática (Power et al., 1997). Esta constatação pode ser devido ao polimorfismo etiológico que envolve o RM.

Em um ensaio clínico comparando o uso da fenfluramina, ao MFD e placebo em crianças com RM e TDAH, demonstrou-se que a fenfluramina não se mostrou superior ao MFD, ainda que uma parcela pequena da amostra com QI abaixo de 45 apresentasse uma tendência de terapêutica favorável a fenfluramina e uma fraca resposta ao MFD nos sintomas de desatenção e hiperatividade (Aman et al., 1993). Na mesma época, um estudo duplo-cego controlado com placebo em 14 crianças com TDAH e QI entre 48 a 74, encontrou resposta positiva ao Metilfenidato em 9 crianças (64%), com doses que variavam de 0,3mg/kg/dia a 0,6mg/kg/dia. Ganhos significativos em testes atencionais e diminuição da

intensidade dos movimentos (medidos por actígrafos) em comparação com o placebo foram detectados. Estas conclusões corroboraram os achados de outro estudo anterior do mesmo autor, com metodologia semelhante, em 12 crianças com TDAH e RM (Handen et al., 1990; 1992).

Posteriormente, Handen e colaboradores (1994) identificaram alguns fatores agindo como preditores na resposta ao metilfenidato numa amostra de 47 crianças com TDAH e RM (QI de 48-77). A intensidade dos sintomas relatados pelos pais no início do estudo relacionou-se com uma melhor resposta ao MFD, assim como outros fatores, entre eles: nível sócio-econômico mais elevado, etnia (melhor resposta nos sintomas de desatenção e hiperatividade entre caucasianos) e sexo masculino.

A eficácia e tolerabilidade do MFD também foi investigada em onze crianças de idade pré-escolar (4 a 6 anos) e QI entre 40 e 78 em um estudo duplo-cego controlado com placebo, por 4 semanas. As doses de MFD foram divididas em 0,3mg/kg/dia e 0,6mg/kg/dia. Foi observada uma melhora significativa nas escalas de hiperatividade e atenção avaliadas nas observações clínicas em 8 das 11 crianças (73%). Este estudo sugere que crianças em idade pré-escolar com RM e ADHD respondem ao MFD de forma semelhante a crianças com TDAH sem RM (75-80%). Isolamento social apareceu como efeito adverso mais comum, seguido por choro fácil e irritabilidade principalmente em doses de 0,6mg/kg/dia (Handen et al., 1999).

Alguns estudos dos anos 90 (Handen et al., 1991, 1992, 1999; Aman et al., 1991) encontraram evidências de que crianças com RM tendem a ser mais suscetíveis a efeitos adversos do metilfenidato do que crianças sem RM. Estas evidências não se confirmaram em um ensaio clínico recente que avaliou crianças com TDAH e RM sem outras comorbidades e com doses menos altas de MFD. (Pearson et al., 2003).

A eficácia e a tolerabilidade do MFD comparado com o placebo foi investigada em 24 crianças com TDAH e RM em interessante estudo duplo-cego publicado recentemente. Neste estudo, doses crescentes de MFD de 0.15mg/kg/dia, 0.30mg/kg/dia e 0.60mg/kg/dia foram administradas com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade deste fármaco nas distintas dosagens. As escalas de eficácia (escala de Conners) avaliadas pelos professores demonstraram melhoras significativas na redução dos sintomas de hiperatividade, conduta (agressividade) e desatenção no grupo que usou MFD comparado ao grupo que usou placebo. Em contrapartida, as escalas de eficácia avaliadas pelos pais demonstraram melhoras significativas somente na sub-escala de hiperatividade/impulsividade (escala de Conners). As reduções mais significativas dos sintomas do TDAH detectadas pelas escalas de eficácia, foram registradas com doses de 0.6mg/kg/dia. Em relação a tolerabilidade, na avaliação dos professores, nenhum efeito colateral significativo foi registrado em comparação ao placebo. Entretanto, os pais relataram aumento significativos de efeitos adversos como diminuição do

apetite e insônia na comparação com o placebo. Da mesma forma, os efeitos adversos estiveram significativamente presentes com doses de 0.6mg/kg/dia. Interessante ressaltar que esta amostra era composta por 17 pacientes com TDAH e RM leve e 7 pacientes com TDAH e RM moderado. Apesar das análises estatísticas não terem comparado as resposta entre estes dois grupos, nenhuma diferença quanto as características demográficas entre o grupo que usou MFD e o placebo foram detectadas (Pearson et al.,2003).

Em uma outra publicação recente, a eficácia do MFD foi avaliada em uma análise que agregou três estudos duplo-cegos controlados com placebo em um total de 90 crianças com TDAH, e QI abaixo da média ou limítrofe. As medidas de eficácia deste estudo incluíram escalas padronizadas de avaliação comportamental, testes computadorizados de desempenho cognitivo-motor e medida de resposta cardiovascular. Reduções significativas nos escores das escalas para pais e professores que avaliavam atenção, hiperatividade e problemas de conduta foram encontradas com o uso de metilfenidato. Do total da amostra, 44% das crianças apresentaram uma redução de pelo menos 30% dos sintomas nas escalas de avaliação dos professores. Os grupos que usaram metilfenidato também apresentaram respostas favoráveis nos testes cognitivos, sendo que o tempo de respostas aumentou, ainda que sem significância estatística. A atividade motora reduziu significativamente em um dos testes e o índice cardíaco apresentou leve aumento. As análises das variáveis QI e idade mental concluíram que crianças com nível de funcionamento na faixa de retardo mental (especialmente as com QIs mais baixos) apresentavam as respostas

menos favoráveis ao MFD. O estudo conclui que crianças com baixo QI e TDAH respondem favoravelmente ao MFD, mas os índices de respostas parecem ser inferiores e mais variados do que os índices apresentados por crianças sem baixo QI. Diferenças nos mecanismos atencionais destas crianças podem influenciar nas respostas ao MFD (Aman et al., 2003).

Durante o período desta revisão não foram encontrados ensaios clínicos avaliando especificamente a eficácia e efeitos adversos do MFD em crianças e adolescentes com TDAH e Retardo Mental Moderado.

3.2.2 Antipsicóticos

Os estudos com neurolépticos como Clorpromazina e Haloperidol no tratamento de crianças com TDAH foram abandonados há mais de 25 anos. As evidências de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia desencorajaram novos estudos com estes fármacos.

Apesar disso, dois ensaios clínicos avaliaram a eficácia e tolerabilidade da tioridazina em crianças com TDAH nos anos 90. Em um primeiro estudo, a tioridazina foi avaliada no tratamento de 77 crianças com TDAH e sem retardo mental. Na maioria dos testes que avaliaram funções cognitivas, funcionamentos gerais e específicos para a atenção e hiperatividade, a tioridazina não se mostrou

pior do que o placebo. Mesmo em doses mais altas de tioridazina (160mg/dia), não houve piora no desempenho de testes cognitivos. Apesar da tioridazina ter sido administradas à noite, metade dos indivíduos apresentou sonolência diurna. Curiosamente, estes efeitos não interferiram significativamente nos desempenhos dos testes que avaliaram sintomas atencionais (Klein et al.,1991). Em outro estudo, a tioridazina teve sua eficácia avaliada e comparada com MFD e placebo em 30 crianças com TDAH e baixo QI (27 crianças com QI abaixo de 75 e três crianças com QI>75). A tioridazina foi administrada em doses até 1,75mg/kg/dia e o MFD em doses até 0.4mg/kg/dia. Instrumentos de eficácia padronizados avaliando sintomas comportamentais, atencionais e atividade motora foram selecionadas para avaliação dos professores e dos pais. A tioridazina mostrou-se significativamente superior ao placebo pela avaliação dos professores nas escalas que avaliaram sintomas de hiperatividade e problemas de conduta. Contrastando com a percepção dos professores, os pais detectaram melhoras significativas apenas nas medidas dos sintomas de desatenção no grupo que utilizou MFD, e uma leve piora no grupo que usou tioridazina. Como mencionado anteriormente, uma relação entre resposta ao MFD e QI foi observada. Assim, crianças com QI <45 ou com uma idade mental inferior a 4,5 anos responderam pior ao MFD do que crianças com QIs mais altos. Uma relação entre QI e resposta a Tioridazina não foi detectada. Treze pacientes desta amostra apresentavam QI dentro dos limites do RM moderado, 8% dos pacientes deste sub-grupo responderam positivamente ao MFD e 23% dos pacientes responderam positivamente a Tioridazina. Dos 17 pacientes com QI>45, 29% respondeu positivamente a Tioridazina e 59% respondeu positivamente ao MFD (Aman et al., 1991).

A Risperidona foi introduzida no mercado em 1993. As características deste fármaco e principalmente a menor incidência de efeitos extrapiramidais, quando comparada aos neurolepticos clássicos, tiveram rápida aceitação entre os psiquiatras clínicos. Seu uso, inicialmente, foi preconizado para indivíduos com esquizofrenia e demais quadros psicóticos (Gelders et al., 1990; Borison et al., 1992).

A risperidona tem sido reconhecida como mais eficaz que os antipsicóticos clássicos no tratamento da agressividade e hostilidade (Aman e Madrid, 1999). Seu perfil farmacológico, envolvendo sistemas dopaminérgicos (D2), serotoninérgicos (5HT2) e com elevada afinidade por receptores alfa-1, alfa-2 adrenérgicos e histaminérgicos (H1) tem ampliado seu estudo além do seu uso em transtornos psicóticos (Aman e Madrid, 1999). Os efeitos adversos mais comumente associados a Risperidona e relatados na literatura foram: sedação, aumento do apetite e ganho de peso (Horrigan e Barnhill, 1997; Wirshing et al., 1999). Outros efeitos adversos, como por exemplo galactorréia foram registrados em poucos estudos, sendo difícil avaliar sua significância nestes estudos abertos. Os efeitos extrapiramidais intensos como acatisia foram detectados somente com doses acima de 6 a 10 mg/dia.

Os estudos com risperidona em crianças com RM centram-se nos aspectos relacionados aos problemas de conduta que estes indivíduos frequentemente apresentam. Um ensaio clínico pioneiro avaliando o uso da risperidona em indivíduos com RM concluiu que o uso do fármaco associou-se a melhora importante dos aspectos comportamentais sem apresentar alterações no eletrocardiograma, frequência cardíaca, ou alteração da pressão arterial. Este estudo não detectou mudanças significativas em sintomas extrapiramidais (Vanden Borre et al., 1993). Nesta época, predominam publicações de relatos de caso na literatura descrevendo o uso de risperidona em adolescentes (Fras I & Major LF, 1995).

Em revisão de 21 artigos envolvendo uso de antipsicóticos atípicos em indivíduos com RM e outros transtornos invasivos, os autores observaram que o uso de risperidona era preconizado para um espectro amplo de sintomas comportamentais (agressividade, auto-mutilação, impulsividade e destruição de propriedade) (Aman e Madrid, 1999). A maioria destes estudos eram abertos, com uso concomitante de outros fármacos e apresentando vieses metodológicos que dificultam conclusões mais precisas.

Nos últimos anos, o interesse por ensaios clínicos avaliando a eficácia da risperidona no tratamento de crianças com TDAH e RM, assim como RM e Transtorno de Oposição e Desafio/Transtorno de Conduta, vem ganhando espaço na literatura científica especializada.

Um ensaio clínico avaliando o efeito da risperidona comparado com o placebo em 133 crianças entre 5-12 anos com QI entre 36-84 foi recentemente publicado. A risperidona foi administrada em doses que variavam de 0.02 a 0.06 mg/kg/dia. As medidas de eficácia avaliadas pelos pais incluíram a Escala de Comportamento Aberrante (EAC) e o Formulário Nisonger para Avaliação do Comportamento da Criança (Nisonger). Nesta amostra, 80% dos indivíduos que apresentava TDAH em comorbidade e foram tratados simultaneamente com MFD. O grupo de pacientes que usou risperidona apresentou melhoras significativas, em relação ao grupo placebo, medidas na sub-escala de conduta da Nisonger desde a primeira semana até a o término das avaliações. Melhoras significativas ($p < 0.001$) também foram encontradas nas sub-escalas de hiperatividade Nisonger e da ECA no grupo que usou risperidona quando comparado com o grupo que usou placebo, na última semana do estudo. As análises estatísticas demonstraram que a associação Risperidona ao MFD nos pacientes com TDAH em comorbidade não teve impacto significativo nas medidas de eficácia das escalas ECA e Nisonger, assim como na avaliação dos efeitos colaterais. Estas melhoras detectadas pelas sub-escalas hiperatividade da Nisonger e ECA, de no grupo da Risperidona, tiveram um efeito positivo proeminente na 4^a semana. As variações do QI não interferiram nos efeitos da risperidona. Os efeitos adversos mais comuns foram aumento do apetite, sonolência e cefaléia. Apesar da ocorrência de sonolência, a Risperidona não produziu alterações nos testes cognitivos aplicados (Synder et al., 2002).

Um próximo estudo aberto com duração de 48 semanas avaliou a tolerância e eficácia da Risperidona em 77 crianças que haviam participado do ensaio clínico citado logo acima.

As crianças que haviam recebido placebo no estudo anterior e eram virgem de tratamento para a Risperidona foram convidadas a participar deste protocolo. Foram utilizadas as mesmas escalas do estudo anterior (Nisonger e EAC). Interessante ressaltar que após uma semana de uso de Risperidona, estas crianças que haviam recebido placebo no ensaio clínico anterior já não apresentavam diferenças significativas de melhora na sub-escala de conduta da Nisonger quando comparadas as crianças que já estavam usando Risperidona e seguiram neste estudo. Após quase um ano de uso de Risperidona nesta amostra, observou-se que as medidas de eficácia detectadas pela escala Nisonger para sintomas de conduta e de hiperatividade se mantiveram estáveis e não foram influenciadas pelo tipo de comorbidade, gravidade do retardo mental, presença de TDAH, sonolência e uso de MFD. As análises do grupo que usou placebo no estudo anterior e passou a receber risperidona neste estudo aberto demonstraram melhoras significativas nas escalas de hiperatividade da Nisonger nas primeiras semanas e também se mantiveram estáveis e sem diferenças significativas do grupo que já usava risperidona no protocolo anterior, até o final do estudo. Sonolência, cefaléia e ganho de peso foram os principais efeitos adversos encontrados. Os níveis de prolactina foram significativamente maiores nos meninos em relação ao início do estudo, mas mantiveram-se abaixo dos valores de referência e tiveram um pico máximo na quarta semana. Duas

pacientes apresentaram amenorréia, sem níveis alterados de prolactina e não houve nenhum caso de ginecomastia detectado neste período. A sedação foi leve e não esteve associada com deterioro cognitivo. Curiosamente ocorreu o contrário, houve uma melhora cognitiva significativa nos testes de aprendizagem e memória (“Califórnia Verbal Learning Test- M”) tanto no estudo aberto como no estudo duplo-cego anterior. Observou-se ainda uma melhora significativa nos testes para atenção e impulsividade (“Continuous Performance Task”) (Turgay et al., 2002).

Em recente estudo, Aman e colaboradores (2002) avaliaram 218 crianças entre 5-12 anos com QI 36-84 com TDAH e outros transtornos Disruptivos em um ensaio clínico de 6 semanas controlado com placebo. Dessas, 155 crianças preencheram critérios para ADHD e foram tratadas previamente com estimulantes, sendo estes mantidos em doses estáveis ao longo do estudo. A dose média de Risperidona foi de 1.1mg/dia. A sub-escala de Hiperatividade do Formulário Nisonger assim como a sub-escala de hiperatividade da Lista de Comportamento Aberrante, mostraram significativa redução nas crianças tratadas com Risperidona. O efeito da risperidona foi positivo tanto nos grupos tratados com estimulante quanto nos grupos sem estimulante, indicando que a eficácia da Risperidona foi independente da concomitância do uso de estimulantes. O estudo concluiu que a Risperidona é eficaz em reduzir sintomas de hiperatividade em crianças com RM associado a TDAH e Transtornos Disruptivos de Conduta.

4. JUSTIFICATIVA

A evidência clínica de que o metilfenidato e a risperidona apresentam eficácia no tratamento de transtornos disruptivos em crianças e adolescentes com retardo mental tem sido demonstrada. Entretanto, não há um único estudo na literatura avaliando a eficácia e tolerabilidade destes fármacos especificamente em crianças e adolescentes com Retardo Mental Moderado e TDAH.

No Brasil, são escassos os ensaios clínicos avaliando a respostas de psicofármacos em nossa população. Esta lacuna torna-se ainda maior no tratamento de crianças e adolescentes com retardo mental e comorbidades.

Trata-se de um estudo factível, com objetivos inéditos na literatura. A aplicabilidade dos resultados tem repercussão clínica importante, na medida em que estratégias de tratamento farmacológico significam progressos nos programas de atenção a crianças e adolescentes com retardo mental moderado. O conhecimento de abordagens farmacológicas específicas para o retardo mental moderado e TDAH legitima a relevância deste estudo.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

- Avaliar a eficácia do Metilfenidato e da Risperidona em crianças e adolescentes de 6 a 16 anos com Retardo Mental Moderado e TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV.

5.2 Objetivos específicos

- Comparar a eficácia da Risperidona e do Metilfenidato em crianças e adolescentes de 6 a 16 anos com Retardo Mental Moderado e TDAH.
- Avaliar a presença e a intensidade dos efeitos adversos do Metilfenidato nestes pacientes.
- Avaliar a presença e a intensidade dos efeitos adversos da Risperidona nestes pacientes.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma vez concluído o diagnóstico, paciente e responsável legal receberam explicações sobre o presente estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice) foi lido e o responsável legal questionado acerca da compreensão integral do mesmo, optando ou não pela inclusão da criança ou adolescente no estudo. Em caso de concordância, o responsável assinou o termo.

Este projeto teve financiamento parcial da FAPERGS (Fundação de Auxílio a Pesquisa do Rio Grande do Sul). Os fármacos foram cedidos pelos laboratórios NOVARTIS e JANSSEN-CILAG do Brasil sem quaisquer restrição de uso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberman, E. Estimate of prevalence of mild mental retardation: methodological aspects. *Ups J Med Sci Suppl*, 44: 34-7, 1987.
2. Almeida Filho, N.; Santana, V.S.; Souza, A. L. et al. Relações entre a saúde mental dos pais e a saúde mental das crianças em uma população urbana de Salvador/Bahia. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 31 p.211-221, 1985.
3. Aman, M.G. Stimulant drug effects in developmental disorders and hyperactivity - toward a resolution of disparate findings. *J Autism Dev Disord.*, 12: 385-398, 1982.
4. Aman, M.G.; Singh, N.N.; Stewart, A.W.; Field, C.J. The Aberrant Behavior Checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*, 89:485-491, 1985a.
5. Aman, M.G.; Singh, N.N.; Stewart, A.W.; Field, C.J. Psychometric characteristics of the Aberrant Behavior Checklist. *Am J Ment Defic* 89: 492-502, 1985b.
6. Aman, M.G.; Marks, R.E.; Turbott, S.H.; Wilsher, C.P.; Merry, S.N. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30: 246-256, 1991.

7. Aman, M.G.; Kern, R.A.; McGhee, D.E.; Arnold, L.E. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32: 851-859, 1993.
8. Aman, M.G.; Tassé, M.J.; Rojahn, J.; Hammer, D. The Nisonger CBRF: a child behavior rating form for children with developmental disabilities. *Res Dev Disabil*, 17: 41-57, 1996.
9. Aman, M.G.; Madrid, A. Atypical antipsychotics in persons with developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 5:253-263, 1999.
10. Aman, M.G.; De Smedt, G.; Derivan, A.; Lyons, B.; Findling, R.L.; The Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159: 1337-1346, 2002.
11. Aman, M.G.; Buican B.; Arnold ,L.E. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(1):29-40, 2003.
12. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assesment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention Deficit /Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 36 (10 Suppl): 85S-121S, 1997.
13. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and

Adults With Mental Retardation and Comorbid Disorders. *J AM Acad Adolesc Psychiatry*, 38 (12 Suppl): 5S-31S, 1999.

14. American Association on Mental Retardation. *Mental Retardation: definition, Classification, and Systems of Supports, Special 9th Edition*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation, 1992.

15. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (APA), 1994.

16. American Psychological Association, *Manual of Diagnosis and Professional Practice in Mental Retardation*. Washington, DC: American Psychological Association (APA), 1996.

17. Assumpção Jr, F.B. *Tratado de Psiquiatria da Infância e Adolescência* Francisco Baptista Assumpção Junior, Kuczynski, E. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

18. Barkley, R.A.; DuPaul, G. Costello, A. Stimulants. In: *Practitioners' Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents*, Werry, J.S.; Aman, M.G eds. New York. Plenum Medical Book Company, 205-237, 1993.

19. Benson, B.A. Behavior disorders and mental retardation: associations with age, sex and level of functioning in an outpatient clinic sample. *Appl Res ment Retard* 6:79-85, 1985.

20. 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.
21. 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, 1984.
22. Borison, R.L.; Pathiraja, A.P.; Diamond, B.L.; Meibach, R.C. Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28: 213-18, 1992.
23. Borthwick-Duffy, S.A. Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *J Consult Clin Psychol*, 62(1): 17-27, 1994.
24. Bradley, E.A; Thompson, A.; Bryson, S.E. Mental Retardation in Teenagers: Prevalence Data From the Niagara Ontario. *Can J Psychiatry*, 47: 652-659, 2002.
25. Bregman, J.D. Current developments in the understanding of mental retardation, part II: psychopathology. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 30: 861-872, 1991.
26. Collet, B.R.; Ohan,J.; Myers, K.M. Ten-year Review of Rating Scales. V: Scales Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42 (9): 1015-1037, 2003.

27. Conners, C.K. *Conners' Rating Scales Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, 1989.
28. Dekker, M.C.; Koot, H.M. DSM-IV Disorders in Children With Borderline to Moderate Intellectual Disability. I: Prevalence and Impact. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42(8): 915-931, 2003.
29. Durkin, M. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8(3): 206-11, 2002.
30. Einfeld, S.L. Systematic management approach to pharmacotherapy for people with learning disabilities. *Advances in Psychiatric Treatment* 7: 43-49, 2001.
31. Emerson, E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 47: 51-8, 2003.
32. Feinstein, C.; Reiss, A.L. Psychiatric disorder in mentally retarded children and adolescents: the challenges of meaningful diagnosis. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 5: 827-852, 1996.
33. Fras, I. & Major, L.F. Clinical experience with risperidone (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 833, 1995.
34. Gadow, K.D. Prevalence and efficacy of stimulant drug use with mentally retarded children and youth. *Psychopharmacol. Bull* 21: 291-302, 1985.
35. Gadow, K.D.; Poling, A.G. *Pharmacotherapy and Mental Retardation*. Boston: Little, Brown, 1988.

36. Gelders, Y.G.; Heylen, S.L.E.; Vanden Bussche, G.; Reyntjens, A.J.M.; Janssen, P.A.J. Pilot clinical investigation of risperidone in the treatment of psychotic patients. *Pharmacopsychiatry* 23: 206-11, 1990.
37. Gilberg, C.; Persson, E.; Grufman, M.; Themner, U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects. *Br J Psychiatry* 149: 68-74, 1986.
38. Gilberg, C.; Svenson, B.; Carlström, G.; Ramussen, P. & Waldenström, E. Mental retardation in Swedish urban children. Some epidemiological considerations. *Applied research in mental Retardation* 4, 207-218, 1983.
39. Green, W.H. *Child and Adolescent Clinical psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
40. Geenhill, L.L.; Halperin, J.M.; Abikoff, H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(5): 503-512, 1999.
41. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Gosling, A.; Ploof, D.L.; Feldman, H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 86: 922-930, 1990.
42. Handen, B.L.; Feldman, H.; Gosling, A.; Breaux, A.M.; McAuliffe, S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 241-245, 1991.

43. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Janosky, J. McAuliffe, S.; Feldman, H.; Gosling, A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 455-461, 1992.

44. Handen, B.L.; Janosky, J.; McAuliffe, S. Breaux, A.M.; Feldman, H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 1185-1193, 1994.

45. Handen, B.L.; Feldman, H.M.; Lurier, A.; Murray, P.J.H. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:805-812, 1999.

46. Horrigan, J.; Barnhill, L. Risperidone and explosive, aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 27:313-323, 1997.

Informe Epidemiológico do SUS

47. Katusic, S.K.; Colligan, R.C.; Beard, C.M.; O'Fallon, W.M.; Bergstralh, E.J.; Jacobsen, S.J.; Kurland, L.T. Mental retardation in a birth cohort, 1976-1980, Rochester, Minnesota. *Am J Ment Retard* 100(4): 335-44, 1996.

48. Kewley, G. Risperidone in comorbid ADHD and ODD/CD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 1327-1328, 1999.

49. Klein, R.G. Thioridazine effects on the cognitive performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1: 263-270, 1991.

50. Krause, K.H. et al. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention-defici/hyperactive disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* (285): 107-110, 2000.
51. Llerena, J.C.; Santa-Rosa, A.A.; Correia, P.; Horowitz, D.; Silvia, E.J.C.; Mascarenhas, E.F.; Silvia, R.; Camacho, L. Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do estado do Rio de Janeiro. *Informe Epidemiológico do SUS*, 9(4): 251-262, 2000.
52. Luckasson, R.; Borthwick-Duffy, S.; Buntinx, W.H.E.; Coulter, D.L.; Craig, E.M.; reeve, A. et. al. *Metal retardation: Definition, classification, and systems of supports* (10th edition). Washington, DC: AAMR, 2002.
53. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report). State-Specific Rates of Mental Retardation – United States, 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 45(03): 61-65, 1996.
54. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, (56): 1073-1086, 1999.
55. Murphy, C.C.; Yeargin-Allsopp, M.; Decoufle, P.; Drews, C.D. The administrative prevalence of mental retardation in 10-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *Am J Public Health*. 85(3): 319-23, 1995.

56. 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.
57. 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.
58. Pearson, D.A.; Santos, C.W.; Roache, J.D.; Casat, C.D.; Loveland, K.A.; Lachar, D.; Lane, D.M.; Faria, L.P.; Cleveland, L.A. Treatment Effects of Methylphenidate on Behavioral Adjustment in Children With Mental Retardation and ADHD. *J Acad. Child .Adolesc. Psychiatry*, 42:2-209-216, 2003.
59. 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.
60. Power, T.J.; Blum, N.J.; Jones, S.M.; Kaplan, P.E. Brief report: response of methylphenidate in two children with Williams syndrome. *J Autism Dev Disord*, 27:79-87.
61. Reiss, S.; Levitan, G.W. & Szyszko, J. Emotional disturbance and mental retardation: diagnostic overshadowing. *American Journal of Mental Retardation*, 86: 567-574, 1982.
62. Reiss, S. *Handbook of Challenging Behavior: Mental Health Aspects of Mental Retardation*. IDS Publishing, Worthington, OH. 1994.

63. Rey, J.M. Comorbidity Between Disruptive Disorders and Depression in Referred Adolescents. *Australian and New Zeland Journal of Psychiatry*, 28: 106-113, 1994.
64. Richardson, S.A.; Koller, H.; Katz, M. Continuities and change in behavior disturbance: a folow-up study of mildly retarded young people. *Am J Psychiatry* 55: 220-229, 1985
65. Richardson, S.A.; Katz, M. & Koller, H. Sex differences in number of children administratively classified as mildly mentally retarded: an epidemiological review. *Am J Ment Defic* 91: 250-256, 1986.
66. 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 multiside multimodal treatment study of children with ADHD. I: background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34 (8): 987-1000, 1995.
67. Rohde, L.A.; Barbosa, G.; Tramontina, S.; Polanzyk, G.V. Transtorno de déficit da atenção/hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(supl II), 2000.
68. 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.

69. Rohde, L.A. ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 1131-1133, 2002.
70. Rutter, M.; Tizard, J.; Yule, W.; Graham, P.; Whitmore, K. Research reports: Isle of Wight studies, 1964-74. *Psychological Medicine*, 6: 313-332, 1976.
71. Ryan, R.M. Posttraumatic stress disorders in persons with developmental disabilities. *Community Ment Health J*, 30: 45-54, 1994.
72. Schroeder, S.R.; Gerry, M.; Gerry, M.; Gertz, G.; Velazquez, F. Usage the term "Mental Retardation": Language, Image and Public Education. Kansas University Center on Developmental Disabilities; Center for the Study of Family, Neighborhood and Community Policy In:
<http://www.ssa.gov/disability/MentalretardationReport.pdf>, 2002.
73. 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.
74. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Hardin, 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.
75. Synder, R.; Turgay, A.; Aman, M.; Binder, C.; Fisman, S. Carroll, A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage Iqs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(9): 1026-36, 2002.

76. Stromme, P.; Magnus, P. Correlations between socioeconomic status, IQ and aetiology in mental retardation: a populatio-based study of Norwegian children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 35(1): 12-8, 2000.
77. Szymanski, L.S.; King, B.H. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38 (12 Suppl): 5S-31S, 1999.
78. Tanguay, P.E. Mental Retardation. In: Garfinkel, B.D.; Carlson, G.A.; Weller, E.B. (eds): *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. Philadelphia, Harcourt Brace Jovanovich, 1990.
79. The Arc National Headquarters . The Prevalence of Mental Retardation (out-of-print). 1982. In: <http://www.thearc.org/faqs/mrqa.html>, 2003.
80. Turgay, A.; Binder, C.; Synder, R.; Fisman, S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics*, 110-(3): 16-34, 2002.
81. U.S. Department of Education. *Twenty-second annual report to Congress on the implementation of the Individuals with Disabilities Education Act*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. <http://www.eric.org>.
82. Vanden Borre, R.; Vermote, R.; Buttiens, M; Thiry, P.; Dierick, G.; Geutjens, J.; Sieben, G.; Heylen, S. Risperidone as add-on therapy in behavioural

disturbances in mental retardation: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand*, 87:167-171, 1993.

83. Werry, J.M.; Aman, M. G. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. New York: Plenum Medical Book Company, 2ed., 1999.

84. West, T.E.; McElroy, S.L.; Strakowski, S.M.; Keck Jr., P. E.; McConville, B.J. Attention Deficit Hyperactive Disorder in Adolescents Mania. *Am J Psychiatry*, 152(2): 271-273, 1995.

85. Wirshing, D.A.; Wirshing, W.C.; Kysar, L.; et al. Novel Antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 60: 358-363, 1999.

86. World Health Organization. *Joint Commission on International Aspects of Mental Retardation. Meeting the challenge*. World Health Organization (WHO offset publication; no.86): Geneva, 1985.

87. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders Clinical description and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.

88. Yeargin-Allsopp, M.; Drews, C.D.; Decoufle, P.; Murphy, C.C. Mild mental retardation in black and white children in metropolitan Atlanta: a case-control study. *Am J Public health*, 85(3):324-8, 1995.

8. ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS.

**Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade da Risperidona e do
Metilfenidato no Tratamento de Sintomas do Transtorno de
Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças e Adolescentes
com Retardo Mental Moderado**

A.G. Correia Filho, M.D.; R. Bodanese, M.D.; T.L. Silva; J.P. Alvares; M. Aman, Ph.D.; L.A. Rohde, M.D.

Dr. Correia Filho é Psiquiatra da Infância e Adolescência; Silva é pesquisadora bolsista da FAPERGS ; Dr. Rohde é Professor de Psiquiatria da Infância e Adolescência ; Alvares é psicóloga. Dr. Bodanese é psiquiatra assistente de pesquisa. Todos estes são afiliados a Universidade Federal do Rio Grande do Sul.. Dr. Aman é Professor Psicólogo da Universidade de Ohio. Correspondência encaminhar para 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. CEP: 90035-003.

Este estudo recebeu auxílios de recursos da FAPERGS, NOVARTIS, JANSSEN-CILAG e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e tolerabilidade, a curto prazo, da risperidona e do metilfenidato na redução de sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes com retardo mental moderado (RMM) que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH. Método: Em um ensaio clínico randomizado, cego, em grupos paralelos, com duração de 4 semanas, foram acompanhados 46 pacientes com diagnóstico de RMM e TDAH que receberam metilfenidato ou risperidona. As medidas de eficácia foram avaliadas através da aplicação das escalas “Swanson, Nolan, and Pelham” – SNAP-IV e do Formulário Nisonger Para Avaliação do Comportamento da Criança. Os efeitos colaterais das medicações foram detectados através da aplicação das escalas “Barkley’s Side-Effects Rating Scale” (SERS) e da “Ugvald for Kliniske Undersgelses”(UKU). Resultados: Apesar dos sintomas de TDAH terem apresentado significativa redução nos dois grupos para todas as escalas no momento final de avaliação, não foram detectadas diferenças significativas entre os dois grupos no final do ensaio . Ocorreu uma significativa redução de peso nos pacientes do grupo do metilfenidato e um significativo ganho de peso nos pacientes do grupo da risperidona.

Conclusões: Nossos achados preliminares sugerem que tanto a risperidona como o metilfenidato podem ser eficazes na redução de sintomas do TDAH nestes pacientes com retardo mental moderado. O perfil dos efeitos colaterais pode ser importante na decisão da medicação a ser escolhida.

Palavras-chave: Risperidona, Metilfenidato, TDAH ,Retardo Mental

INTRODUÇÃO

O Retardo Mental (RM) é uma entidade clínica heterogênea definida por um funcionamento intelectual e adaptativo significativamente inferior à média e com início anterior aos 18 anos (AACAP, 1999). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) sua prevalência varia de 1% a 3% nos países industrializados e de 5% nos países menos desenvolvidos (WHO, 1985;). O Retardo Mental Moderado (RMM) é o segundo tipo mais prevalente de RM (APA, 1994).

O impacto desta condição na sociedade é enorme, levando-se em conta o severo prejuízo nas atividades acadêmicas e nas habilidades sociais, o estresse para as famílias e os custos financeiros. Este impacto é ainda maior nos países em desenvolvimento, onde o RM é considerado importante problema de saúde pública (Llerena et al., 2000). Soma-se ainda o elevado risco para comorbidades psiquiátricas que crianças e adolescentes com RM estão expostos. O TDAH está presente em cerca de 7% a 18% entre indivíduos com RM (Gilberg, 1986; Jacobson, 1982). Entretanto, em um recente estudo com uma amostra referida de crianças que apresentavam QI inferior à média, 80% destes pacientes apresentavam TDAH em comorbidade (Aman et al., 2003).

Embora não exista nenhum tratamento farmacológico para o RM, intervenções com uso de psicofármacos são cruciais no tratamento dos sintomas

das comorbidades psiquiátricas freqüentemente encontradas nestes pacientes. Infelizmente, a grande maioria dos ensaios clínicos realizados no campo da Psiquiatria Infantil excluem crianças com QI abaixo da média. Assim, poucos estudos farmacológicos têm sido conduzidos com indivíduos que apresentam TDAH e RM. Em todas as publicações revisadas, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos de medicações no tratamento específico para o subgrupo de pacientes que apresentam TDAH e retardo mental moderado (Aman et al., 1991, 1993, 2002, 2003; Handen et al., 1990, 1992, 1994, 1999; Pearson et al., 2003)

Os antipsicóticos atípicos parecem apresentar uma promessa particular no tratamento de sintomas comportamentais in crianças com RM (Synder et al., 2002). A Risperidona, um potente antagonista serotoninérgico (5-HT₂) e dopaminérgico (D₂), tem sido uma medicação freqüentemente prescrita para o tratamento de problemas comportamentais em pacientes com RM e transtorno de conduta (Aman e Madrid, 1999; Findling et al., 2000b). Estudos recentes com o uso de risperidona em crianças com RM apontaram melhoras significativas nos transtornos disruptivos de conduta, sem alterações severas em sintomas extrapiramidais (SEP), no eletrocardiograma e na pressão sanguínea (Aman et al., 2002; Turgay et al., 2002). O ganho de peso costuma ser comum durante os primeiros meses de tratamento com risperidona sendo também um freqüente efeito colateral. Estudos prévios tem mostrado que as melhoras mais significativas ocorrem por volta da 4^a semana de tratamento com risperidona e esta eficácia e tolerabilidade se manteve por 48 semanas (Aman et al., 2002; Turgay et al.,

2002). Em um estudo recente, o efeito da risperidona foi avaliado no tratamento de sintomas do TDAH em crianças com QI abaixo da média e transtorno disruptivo de comportamento. Observou-se que a risperidona diminuiu significativamente os escores nas sub-escalas de hiperatividade. Ainda que alguns destes pacientes estivessem associando o uso de estimulantes, a redução dos sintomas de hiperatividade não foi específica deste grupo (Aman et al., 2002).

O metilfenidato (MFD) parece ser o estimulante mais prescrito nos Estados Unidos para o tratamento de TDAH e é a única medicação estimulante disponível no Brasil (Zarin et al., 1998). Muitos estudos têm documentado claramente a eficácia e a tolerabilidade, 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). O metilfenidato é geralmente bem tolerado pela 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. Destes, apenas perda de apetite, insônia, dor de estômago e cefaléia estiveram significativamente mais associados ao uso do MFD do que ao placebo.

Das poucas investigações direcionadas especificamente para a avaliação da eficácia dos estimulantes, entre crianças com RM e TDAH, concluiu-se que os pacientes com retardo mental leve (RML) e TDAH respondem positivamente ao

MFD, com índices de melhora nos sintomas do TDAH semelhantes àqueles das crianças sem RM (Aman et al., 1991, 1993, Handen et al., 1990, 1991, 1992; Pearson et al., 2003). Entretanto, Aman e colaboradores (1991) sugeriram que o QI pode ser um importante determinante da resposta ao MFD, pelo menos para um nível leve de prejuízo cognitivo, uma vez que o MFD foi mais eficaz na redução de sintomas de TDAH em pacientes cujo QI era superior a 45, do que aqueles que apresentaram um QI inferior. Ainda assim, constata-se que o grupo de pacientes com RMM constitui um número pequeno de sujeitos no total das amostras nestes poucos estudos farmacológicos em crianças com RM e TDAH (Handen et al., 1994). Além disto, quase todos estes estudos avaliam primariamente efeitos na esfera comportamental, ao invés de sintomas específicos do TDAH (Turgay et al., 2002). Assim, a decisão clínica mais apropriada na escolha farmacológica para redução de sintomas de TDAH em crianças com RMM depende de mais estudos específicos com esta população.

O presente estudo objetiva avaliar a eficácia e tolerabilidade da risperidona e do metilfenidato na redução de sintomas do TDAH em crianças e adolescentes com Retardo Mental Moderado (RMM) e TDAH em comorbidade. Baseados na literatura prévia, hipotetizamos que ambos os fármacos podem reduzir significativamente os sintomas de TDAH nestes pacientes. Entretanto, espera-se que ocorra um diferente perfil de efeitos colaterais entre estes dois grupos.

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRA

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram provenientes de escolas locais ou de nosso ambulatório de psicofarmacologia pediátrica 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.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram quaisquer condição para exclusão do estudo foram convidados a participar. Os critérios de inclusão foram: (1) idade entre 6 e 16 anos; (2) diagnósticos de retardo mental moderado e TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV ; (3) bom estado de saúde geral determinado pela história médica coletada; (4) indivíduos capazes de ingerir medicação oral. Os critérios de exclusão foram: (1) presença de transtorno global do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico; (2) presença de convulsões que necessitem medicação; (3) história de traumatismo crânio-encefálico com lesão; (4) uso prévio de risperidona ou metilfenidato; (5) uso de qualquer medicação psiquiátrica no mês anterior ao ingresso no estudo.

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 Scholl-Age Children, Epidemiological Version- K-SADS-E*) (Orvaschel, 1985), modificada para verificar os critérios do DSM-IV aplicada aos pais por assistentes de pesquisa, devidamente treinados. Estes assistentes tiveram sua confiabilidade para o diagnóstico de TDAH previamente avaliada (coeficiente de Kappa = 0.94; $p < 0.001$) (Polanczyk et al., 2003); b) os diagnósticos derivados da aplicação do K-SADS-E são discutidos em comitê clínico, coordenado por um psiquiatra de crianças e adolescentes com larga experiência clínica (LAR); c) avaliação clínica do TDAH e comorbidades usando os critérios do DSM-IV por um psiquiatra da infância e adolescência que previamente recebeu os resultados do K-SADS-E. A entrevista clínica é então conduzida com os pais e com a criança ou o adolescente. Ocorrendo uma discordância entre os diagnósticos encontrados nos três estágios do processo, a prioridade é dada ao diagnóstico derivado da entrevista clínica (Rohde, 2002). Além deste extensivo procedimento diagnóstico, os pais completam a Lista de Verificação Comportamental Para Crianças/Adolescentes (*Child Behavior Checklist, Parent Report Form*) – CBCL no momento inicial do estudo (Achenbach, 1991). O CBCL contém uma lista de sintomas que documenta problemas comportamentais e de competência social; sua escala de Problemas de Atenção tem um alto poder de discriminação para o diagnóstico clínico de TDAH (Chen, 1994).

O funcionamento intelectual dos pacientes foi mensurado pela “*Wechsler Intelligence Scale-Third edition*” (WISC-III) (Wechsler, 1991), avaliado por uma psicóloga treinada para aplicar o escore de QI total. Entrevistas para avaliar se o funcionamento adaptativo correspondia aos critérios do DSM-IV para o diagnóstico de retardo mental moderado foram aplicadas pelo investigador principal deste ensaio clínico.

Informações sobre o perfil sócio-demográfico foram sistematicamente coletadas com os pais para os fins deste estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA . Os pais de todos os pacientes assinaram o Consentimento Livre e Esclarecido , que descreve todos os procedimentos do estudo.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um ensaio clínico, randomizado, cego, em grupos paralelos e com duração de 28 dias. Os pacientes foram distribuídos de forma randomizada para receber risperidona ou metilfenidato por 4 semanas. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de RMM e TDAH e que preencheram os critérios de inclusão no estudo foram randomizados para cada grupo baseado na derivação algorítmica do programa de computador (EPIINFO 06) (Dean et al., 1995)

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

As crianças e adolescentes foram divididas de forma randomizada para receber risperidona ou metilfenidato por 4 semanas. O esquema de administração dos medicamentos foi individualizado e as dosagens estabelecidas foram ajustadas para otimizar a eficácia e tolerabilidade. A Risperidona foi ajustada até a dosagem máxima tolerada, com uma dosagem inicial mínima de 0.5mg/dia, no começo do tratamento. O limite máximo de dosagem administrada foi de 4mg/dia. O metilfenidato foi estipulado a uma dosagem mínima inicial de 0.3mg/kg/dia, podendo chegar a uma dosagem máxima de 0.7mg/kg/dia na etapa final. Ao final de cada uma das 4 semanas, o investigador principal poderia aumentar a dose, dependendo da eficácia e da tolerabilidade. Aderência foi checada pelo retorno dos frascos usados na semana, quando era efetuada a contagem de pílulas. Os laboratórios farmacêuticos (Novartis e Janssen-Cilag) forneceram os fármacos sem qualquer custo ou restrições.

AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS

As avaliações de eficácia e efeitos colaterais foram realizadas no início do protocolo e durante cada uma das quatro semanas do estudo. As medidas primárias dos efeitos foram avaliadas para sintomas de TDAH nas 4 sub-escalas da SNAP-IV (escores total, de desatenção, de hiperatividade/impulsividade e de oposição) aplicada aos pais. A escala SNAP-IV é uma revisão do Swanson,

Nolan e Pelham (SNAP) questionário (Swanson et al., 1992). Este instrumento tem sido freqüentemente usado em uma série de investigações sobre TDAH incluindo aquelas designadas para avaliar as intervenções clínicas (ver, por exemplo: MTA, 1999). A SNAP-IV parece ter uma consistência interna de boa a excelente (Stevens et al., 1998). Embora a concordância entre observadores (pais e professores) parece não ser muito alta, pode ser comparada às demais concordâncias encontradas em outras escalas (Swanson et al., 2001c). Uma vez que as sub-escalas de TDAH e de Oposição e Desafio da SNAP-IV assemelham-se muito com as outras escalas de TDAH baseadas no DSM-IV, o construto psicométrico documentado por estas escalas apoia a validade da SNAP-IV (Collet et al., 2003). Os itens dos critérios do DSM-IV para o TDAH são incluídos em duas áreas de sintomas: desatenção e hiperatividade/impulsividade. Os itens dos critérios do DSM-IV para Transtorno Desafiador Opositivo também estão incluídos, uma vez que este transtorno está freqüentemente presente em crianças com TDAH. A SNAP-IV está baseada em níveis de intensidade que variam de 0 a 3.

A sub-escala de hiperatividade do Formulário Nisonger Para Avaliação Do Comportamento da Criança (NCBRF) foi incluída como medida secundária de eficácia somente para os últimos trinta pacientes do protocolo, uma vez que os investigadores tiveram acesso a tradução validada para o idioma português do instrumento somente depois que o protocolo já havia iniciado. A NCBRF foi aplicada aos pais no momento inicial e final do ensaio. A sub-escala de hiperatividade da NCBRF tem 9 itens e é baseada em níveis de intensidade que

variam de 0 a 3. A NCBRF foi originalmente desenvolvida para crianças com inteligência abaixo da média e pode ser útil para mensurar progressos no tratamento ao longo do tempo (Aman et al., 1996). Ambos os instrumentos (a SNAP-IV e a sub-escala de hiperatividade da NCBRS) foram aplicadas aos pais por um psiquiatra clínico que estava cego para o protocolo medicamentoso.

Os pais foram entrevistados semanalmente para avaliação dos efeitos colaterais do MFD utilizando a *Barkley's Side Effect Rating Scale* (SERS). A SERS é uma escala que contém uma lista de 17 efeitos colaterais atribuídos aos estimulantes. A severidade de cada sintoma é medida de 0 a 9 (Barkley et al., 1990b). Recentes estudos tem utilizado dois escores gerais: a) o número de sintomas; b) a severidade dos sintomas (James et al., 2001). Para avaliar os efeitos colaterais relacionados ao uso da risperidona, foi utilizada a Ugvald for Kliniske Undergelser (UKU), também aplicada aos pais semanalmente. A UKU é dividida em três seções: (1) sintomas psiquiátricos (10 ítems); (2) sintomas neurológicos (8 ítems) e (3) sintomas autonômicos (10 ítems). A severidade de cada ítem é baseada em níveis de 0 a 3 (Lingjaerde et al., 1987). Além disso, o peso e a avaliação de variação no apetite foram clinicamente avaliados para todos os indivíduos pelo psiquiatra clínico para manter o cegamento do protocolo.

ANÁLISE DOS DADOS

As características demográficas basais, QI total, sintomas de TDAH e sintomatologia de comorbidade nos dois grupos foram comparadas através do teste χ^2 ou teste Exato de Fisher (variáveis categóricas), pelo teste T de Student

(variáveis contínuas com distribuição normal) e pelo teste Mann-Whitney U (variáveis contínuas sem distribuição normal). Para a SNAP-IV e para sub-escala de hiperatividade da NCBRF, os efeitos de cada grupo registrados no momento final (4^a semana) foram avaliados pelo teste T de Student. Comparações entre os escores de pré-tratamento e do momento final, avaliadas com as duas escalas de eficácia, em cada grupo (comparações intra-grupo) foram efetuadas usando o teste t de Student pareado. Uma vez que os escores dos efeitos colaterais em ambas escalas SERS e UKU não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparações intra-grupos. Além disso, para verificar se os 4 pacientes excluídos do protocolo tiveram impacto nos achados, foram efetuadas as medidas primárias de eficácia usando a estratégia de condução dos achados da última observação até o final do protocolo (4^a semana) (*last observation carried forward-LOCF*).

Uma estimativa pelo viés do tamanho de efeito (TE) foi computada para os escores do SNAP-IV e da sub-escala de hiperatividade da NCBRF de acordo com o método sugerido por Cohen (1998). Um tamanho de efeito maior que 0.80 foi considerado largo, TE entre 0.50 e 0.80 = efeito moderado, entre 0.5 e 0.2 = pequeno e menor que 0.20 = efeito desprezível.

Na avaliação dos potenciais preditores de resposta ao tratamento, as correlações de Pearson (variáveis contínuas com distribuição normal) e Spearman (variáveis contínuas sem distribuição normal) foram usadas, assim como o Testes t de Student e o Teste Mann-Whitney U. A resposta ao tratamento nestas análises não foram dicotomizadas para evitar perda de poder em uma amostra

relativamente pequena. O nível de significância deste estudo foi de 5%. Todos os testes foram bi-caudais.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PRÉ-TRATAMENTO

A amostra foi composta por 46 crianças e adolescentes, 24 no grupo que recebeu MFD e 22 no grupo que recebeu risperidona. Apesar de todas as famílias das crianças que preencheram os critérios de inclusão e exclusão aceitarem participar do estudo, 5 (10.9%) não completaram o protocolo e foram excluídos das análises dos dados aqui apresentados. As razões para não terem completado o protocolo foram; 1) desistência em participar do estudo após a avaliação basal, mas antes de iniciar a medicação (1 paciente do grupo da risperidona); 2) decisão do paciente em interromper com a medicação após a segunda semana de avaliação. No entendimento da paciente, ela considerava que não necessitava da medicação e seus pais decidiram respeitar sua decisão (1 paciente do grupo da risperidona); 3) decisão dos pais em desistir de participar do protocolo após a primeira semana de avaliação devido a dificuldades de deslocamento até o hospital (1 paciente no grupo do MFD); 4) decisão médica de interromper o uso da risperidona devido ao aparecimento de galactorréia em uma paciente na terceira semana do protocolo (1 paciente); 5) decisão dos pais em suspender a medicação

após a primeira semana de avaliação devido ao aparecimento de vômitos (1 paciente do grupo do MFD). Todos os outros pacientes (n=41) completaram as 4 semanas do protocolo e tiveram a aderência ao tratamento checadas semanalmente. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes incluídos e excluídos do protocolo em quaisquer variáveis demográficas, tipo de TDAH, QI, e escores basais na sub-escala de atenção da CBCL e da SANP-IV (dados não registrados mas disponíveis para solicitações).

As características demográficas dos pacientes, QI, tipo de TDAH e escores basais na escala de problemas de atenção da CBCL, SNAP-IV e da sub-escala de hiperatividade da NCBRF para aqueles que completaram o protocolo (n=41) são apresentados nas Tabelas 1 e 2. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para quaisquer destas medidas. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas na prevalência das comorbidades (transtorno disruptivo de comportamento, transtornos do humor, transtornos de ansiedade, enurese, transtornos de tique e encoprese). A principal comorbidade encontrada em ambos os grupos foi o transtorno disruptivo de comportamento (transtorno de conduta e transtorno desafiador opositivo) (grupo de MFD = 59.1%; grupo da risperidona = 63.1%; Teste Exato de Fisher; $p = 1$).

INSIRA A TABELA 1 E 2 POR AQUI

DOSE DA MEDICAÇÃO

A média das doses de metilfenidato e risperidona usadas no momento final foram respectivamente: 26.59 (DP = 7.78) mg/dia (0.63 mg/kg/dia; DP = 0.10 mg/kg/dia) e 2.97 (DP = 0.57) mg/dia (0.06 mg/kg/dia; DP = 0.01 mg/kg/dia). Como mencionado acima, todos os pacientes que entraram no protocolo estavam capazes de tolerar as doses estipuladas, excetuando dois pacientes: um no grupo da risperidona que apresentou galactorrêia durante a terceira semana e um do grupo do MFD que apresentou vômitos durante a segunda semana de tratamento.

MEDIDAS DE EFICÁCIA

Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada em qualquer uma das medidas avaliadas pela SNAP-IV momento final (escore total: $t = 0.65$, d.f. = 39, $p = 0.52$, tamanho de efeito = 0.20; escore de desatenção: $t = -0.46$, d.f. = 39, $p = 0.65$, tamanho de efeito = 0.14; escore de hiperatividade: $t = 0.86$, d.f. = 39, $p = 0.40$, tamanho de efeito = 0.27; escore TDO: $t = 0.70$, d.f. = 39, $p = 0.49$; tamanho de efeito = 0.22) (veja figura 1). Devido a elevada prevalência de TDAH do tipo combinado, detectada no grupo da risperidona (embora não tenha sido estatisticamente significativa, veja Tabela 1), foram feitas as comparações de todos os escores finais da escala SNAP IV entre os grupos, somente nos pacientes com TDAH do tipo combinado. Novamente, nenhuma diferença

significativa foi detectadas (dados não apresentados mas disponíveis sob solicitação).

Nas análises intra-grupos, foram detectadas reduções significativas em todos os escores da SNAP-IV entre avaliações pré-tratamento e avaliação no momento final (MFD grupo: escore total: $t = 4.91$, d.f. = 21, $p < 0.001$, tamanho de efeito = 1,05; escore de desatenção; $t = 5.73$, d.f. = 21, $p < 0.001$, tamanho de efeito = 1.22; escore de hiperatividade: $t = 2.98$, d.f. = 21, $p < 0.01$, tamanho de efeito = 0.64; escore do TDO: $t = 4.01$, d.f. = 21, $p = 0.001$, tamanho de efeito = 0.86) (Grupo da risperidona: escore total: $t = 6.95$, d.f. = 21, $p < 0.001$, tamanho de efeito = 1.59; escore de desatenção: $t = 4.19$, d.f. = 21, $p = 0.001$, tamanho de efeito = 0.96; escore de hiperatividade: $t = 5.25$, d.f. = 21, $p < 0.001$, tamanho de efeito = 1.21; escore TDO: $t = 4.22$, d.f. = 21, $p = 0.001$, tamanho de efeito = 0.97).

Foram reavaliadas todas estas medidas primárias de eficácia com a inclusão dos 4 pacientes que não completaram o protocolo utilizando o método LOCF ("Look Observation Carried Forward"). Os dados registrados na última avaliação foram conduzidos adiante até o final do protocolo (para aqueles pacientes que apresentaram problemas na aderência à medicação, os achados das avaliação antes destes problemas começarem foram conduzidos adiante, até momento final). A direção destes achados foi estritamente a mesma (dados não demonstrados, mas disponíveis sob solicitação).

INSIRA A FIGURA 1 POR AQUI

Para confirmar estes achados, análises secundárias com os escores de hiperatividade da sub-escala NCBRF foram também realizados para um sub-grupo de pacientes. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos ($t = -0.38$; d.f. = 28; $p = 0.71$; tamanho de efeito = 0.11). Novamente, os dois grupos demonstraram diferenças significativas nos escores de hiperatividade da NCBRF nas avaliações entre os tratamentos basais e terminais nas análises intra-grupos (grupo do MFD: escore de hiperatividade: $t = 4.22$, d.f. = 18, $p = 0.001$, tamanho de efeito = 0.97) (Grupo da risperidona: escore de hiperatividade: $t = 4.46$, d.f. = 10, $p = 0.001$, tamanho de efeito = 1.35) (veja Figura 2).

Foram avaliados os potenciais preditores de resposta ao tratamento separadamente em cada grupo usando os escores totais da SNAP-IV. As análises foram efetuadas somente com os escores totais da SNAP-IV ao invés de cada um dos três sub-escores (desatenção, hiperatividade/impulsividade e de oposição) para evitar excessivas testagens (aumentando o Erro Tipo I). No grupo do MFD, efeitos colaterais ($r = -0.65$; $p = 0.001$), gênero ($t = 2.33$; d.f. = 20; $p = 0.03$; média do escore de redução: masculino = 16.38, feminino = 3.83), e a etnia ($t = 2.54$; d.f. = 20; $p = 0.2$; média de redução no escore: afro-brasileiros = 7.5 e euro-brasileiros = 19.5) foram significativamente associados a resposta do tratamento. Uma tendência para significância foi detectada para o QI ($r = 0.40$; $p = 0.06$); No grupo da risperidona, somente efeitos colaterais (Spearman $r = 0.62$; $p = 0.005$) e comorbidade com depressão/distimia ($t = -4.19$; d.f. = 17; $p = 0.001$; média do escore de redução: com depressão/distimia em comorbidade = 36.75, w/o depressão/distimia = 15.47) foram significativamente associadas a resposta

ao tratamento. Nenhuma outra variável [idade, escore basal total na SNAP-IV, dose de medicação no momento final, tipo de TDAH, comorbidade com transtorno de conduta, transtorno desafiador opositivo, transtorno de ansiedade múltipla (≥ 2 transtornos de ansiedade)] esteve associada a resposta ao tratamento em ambos os grupos.

INSIRA A FIGURA 2 POR AQUI

MEDIDAS DE EFEITOS COLATERAIS

Na avaliação dos efeitos colaterais, foram utilizadas, para todos os pacientes, as duas escalas (SERS e UKU) selecionadas para este propósito, evitando interferências no cegamento da pesquisa. Entretanto, somente as análises intra-grupos foram realizadas para evitar o aumento de Erro Tipo I. Além disso, não parece ser relevante comparar entre os dois grupos os escores de escalas especificamente construídas para avaliar efeitos de antipsicóticos ou de estimulantes.

A escala “*Barkley’s Side Effect Rating Scale*” (SERS) foi utilizada para comparar os escores de efeitos colaterais basais e no momento final. Esta escala fornece dois escores: o número de efeitos colaterais (SERS-N) e a média da severidade dos efeitos colaterais detectados (SERS-S). Considerando que

estudos prévios demonstraram que diminuição do apetite e insônia são os dois principais efeitos colaterais ao uso do MFD (Barkley et al., 1990b; Vitiello, 2001), este estudo também avaliou o efeito do MFD para estes dois efeitos colaterais. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os escores basais e finais na SERS-N ($Z = -0.25$; $p = 0.81$) e SERS-S ($Z = -1.64$; $p = 0.1$). Entretanto, as avaliações comparativas entre os escores basais e finais para insônia ($Z = -0.46$; $p = 0.01$) e diminuição de apetite ($Z = -0.42$; $p = 0.02$) apresentaram aumento significativo. Além disso, como já mencionado anteriormente, um paciente que recebeu MFD apresentou vômitos, o que fez com que a família decidisse interromper a medicação na primeira semana do protocolo (menino de 11 anos que estava recebendo MFD = 0.3 mg/kg/dia)

A escala UKU foi utilizada para comparar os escores dos efeitos colaterais do uso da risperidona no momento inicial (pré-tratamento) e final (última semana). Esta escala oferece quatro escores: escore total e três sub-escores: efeitos psíquicos, neurológicos e autonômicos. Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os momentos inicial e final nos escores das sub-escalas ($p > 0.05$). Uma vez que sonolência aparece como um dos efeitos colaterais mais freqüentes associados ao uso da risperidona em ensaios clínicos (Aman et al., 2002), estes escores foram avaliados. Foi detectado um aumento significativo nos escores de sonolência entre os momentos inicial e final ($Z = -3.52$; $p < 0.001$). Além disso, como já mencionado anteriormente, uma paciente que recebeu risperidona apresentou galactorrêia durante a terceira semana do protocolo (adolescente de 13 anos que estava usando Risperidona = 0.05 mg/Kg/dia)

A medida do peso nos dois grupos foi avaliada nos momentos inicial e final do protocolo. Embora nenhuma diferença significativa tenha sido detectada no momento inicial entre os dois grupos ($t = -1,57$; d.f. = 39; $p = 0.13$), uma tendência para diferença significativa foi detectada na comparação da medida de peso no momento final ($t = -1,91$; d.f. = 39; $p = 0.06$). Nas análises intra-grupos, observou-se uma redução significativa de peso na avaliações entre os momentos inicial e final do grupo que usou MFD ($t = 2.61$; d.f = 21; $p = 0.02$; média da redução de peso = 0.44 kg, DP = 0.99) e um significativo aumento de peso foi detectado no grupo que usou risperidona ($t = -5.98$; d.f = 18; $p < 0.001$; média do aumento de peso = 1.05 kg, DP = 0.76).

DISCUSSÃO

Nesta amostra de crianças e adolescentes com retardo mental moderado e TDAH, concluiu-se que tanto a risperidona como o metilfenidato ocasionaram redução significativa nos sintomas do TDAH. Importante ressaltar que a redução dos sintomas do TDAH ocorreu com ambas as medicações nas duas dimensões do transtorno (desatenção e hiperatividade/impulsividade), assim como nos sintomas do transtorno desafiador opositivo (TDO). Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os grupos no momento final (4^a semana) deste ensaio clínico. Entretanto estas medicações apresentaram padrões de efeitos colaterais distintos. Enquanto o metilfenidato esteve associado com insônia, diminuição do apetite e perda de peso, a risperidona esteve associada com

sonolência e ganho de peso. Até agora em nossas revisões, observou-se que nenhum ensaio clínico farmacológico foi especificamente conduzido para avaliar sintomas do TDAH em crianças e adolescentes com retardo mental moderado. Além disso, todos os pacientes deste ensaio não tinham usado previamente risperidona e ou metilfenidato.

Nossos achados demonstraram uma melhora significativa dos sintomas do TDAH com o uso do MFD no tratamento destes pacientes com RMM e TDAH; corroborando assim, os achados na literatura que apontam os efeitos desta medicação na redução dos sintomas do TDAH em pacientes com QI abaixo da média (Aman et al., 1991, 1993, 2002; Handen et al., 1990,1992; Pearson et al., 2003). Por exemplo, Pearson e colaboradores (2003) documentaram que o MFD, em doses próximas a 0.6 mg/kg/dia foi significativamente superior ao placebo na redução de sintomas do TDAH em crianças com retardo mental leve em um estudo duplo-cego controlado com placebo.

Em nosso estudo, a risperidona também foi eficaz no tratamento de sintomas do TDAH em crianças e adolescentes com RMM. Embora o uso da risperidona não tenha sido amplamente investigado no tratamento de pacientes com RM e sintomas do TDAH (sendo o seu uso preconizado para o tratamento de problemas comportamentais nestes pacientes) nossos achados estão em concordância com um único estudo prévio que avaliou os efeitos da risperidona na redução de sintomas do TDAH em pacientes com QI abaixo da média (Aman et al., 2002). Neste estudo, 119 pacientes (QI entre 36 e 84), ficou demonstrado que a risperidona estava associada com melhoras significativas nas escalas de

hiperatividade do NCBRF e de hiperatividade da “*Aberrant Behavior Checklist*” (ABC).

Quanto aos efeitos colaterais, observamos, em nosso estudo, que há uma semelhança entre o perfil de efeitos colaterais desta amostra para ambos os fármacos e o perfil dos efeitos colaterais encontrado em pacientes com QI normal. Como já foi extensamente descrito na literatura para pacientes com QI normal, o MFD esteve significativamente associado neste ensaio com insônia, diminuição do apetite e perda de peso (Barkley et al., 1990b.). Problemas gastrointestinais como vômitos não são da mesma forma infreqüentes em pacientes com QI normal (Wilens & Biederman, 1992). A risperidona esteve associada significativamente, neste ensaio, a escores elevados de sonolência e ganho de peso, replicando achados de estudos com crianças tanto com QI abaixo da média (Aman et al., 2002) como em estudos com pacientes com QI normal. Além disso, o aparecimento de galactorrêia também tem sido descrito com o uso de risperidona em ensaios clínicos com crianças e adolescentes (Casey, 1996; Turgay et al., 2002).

Neste ensaio clínico não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Um possível Erro Tipo II poderia explicar estes achados (pequeno poder do estudo para detectar diferenças). Embora não seja possível descartar a hipótese acima, é importante salientar que foram avaliados os tamanhos de efeito na redução dos escores de toda SNAP-IV e da sub-escala de hiperatividade da NCBF entre os dois grupos, no momento final do protocolo. Todos os tamanhos

de efeito foram menores do que 0.28, sugerindo uma mínima ou quase desprezível diferença entre os dois grupos. Outra possibilidade, que poderia explicar esta ausência de diferenças, refere-se ao tempo de estudo, que talvez tenha sido curto para detectar os efeitos da risperidona. Se fosse o caso, diferenças a favor da risperidona poderiam aparecer em um estudo com prazo maior. Contudo, observamos que as maiores reduções nos sintomas ocorreram durante as duas primeiras semanas do ensaio, o que está de acordo com um estudo prévio que documentou melhor resposta a risperidona, em crianças com QI abaixo da média, nas primeiras quatro semanas (Aman et al., 2002). A terceira possibilidade sugere que ambas medicações têm eficácia igual na redução de sintomas do TDAH em crianças e adolescentes com RMM. Estudos multicêntricos com amostras maiores são necessários para confirmar estes achados e para assumir a evidência clínica de equivalência entre estes dois fármacos.

Em análises secundárias, nossos achados sugeriram um grupo de potenciais preditores de resposta ao tratamento para cada uma destas medicações. Como já foi relatado por Aman e colaboradores (1991), em um subgrupo de pacientes com QI muito baixo, nosso estudo também encontrou uma tendência na associação entre baixo QI e pior resposta ao MFD, com esta amostra. Diferente de um estudo prévio comparativo, que sugeriu uma igual resposta ao MFD em meninas com QI normal (Sharp et al., 1999), nossos achados sugeriram uma pior resposta ao MFD em meninas com RMM. Quanto a etnia, crianças afro-brasileiras apresentaram pior resposta ao MFD do que crianças euro-brasileiras. Recentemente, Arnold e colaboradores (2003) documentaram uma igual resposta ao tratamento com MFD em crianças afro-

americanas e crianças latinas, no estudo da MTA (1999), como em crianças caucasianas. Assim, nossos achados devem ser examinados com uma amostra maior, onde estes fatores possam ser avaliados e controlados, concomitante com outros preditores. Elevados escores de efeitos colaterais estiveram associados a piores respostas de ambos os fármacos (MFD e risperidona). A razão pela qual crianças com RMM, TDAH e Depressão/Distímia em comorbidades tiveram uma maior redução nos sintomas do TDAH, no grupo da risperidona, do que àquelas sem transtornos depressivos permanece incerta. Entretanto, o Erro Tipo I pode ser considerado, uma vez que somente 21% (4/19) dos pacientes que receberam risperidona apresentavam transtorno depressivo em comorbidade.

Este estudo deve ser interpretado em um contexto que apresenta algumas limitações metodológicas que poderiam ter influenciado nossos achados. Primeiro, o estudo não teve controle com placebo. Assim, as diferenças encontradas nos dois grupos poderiam não ser superiores àquelas encontradas com o placebo. Todavia, estudos prévios já demonstraram que ambos os fármacos são significativamente superiores ao placebo no tratamento de sintomas do TDAH e sintomas comportamentais em crianças com retardo mental leve (Pearson et al., 2003; Aman et al., 2002). Cabe salientar que os pacientes de nossa amostra apresentavam um perfil de sintomas severos e persistentes, o que indicaria uma difícil resposta ao placebo. A magnitude dos efeitos de redução sintomatológica do TDAH foi enorme em ambos os grupos deste ensaio, sugerindo novamente que este nível de melhora não é facilmente encontrado com o uso de placebo em pacientes com RM. Segundo, as doses de risperidona em nosso ensaio foram mais altas do que os ensaios da Janssen para

comportamento disruptivo em crianças com QI abaixo da média, e possivelmente nossas dosagens tenham sido excessivamente altas. Entretanto o perfil dos efeitos colaterais neste ensaio foi muito semelhante aos dos estudos com dosagens mais baixas de risperidona (Synder et al., 2002; Turgay et al., 2002). Terceiro, nossa avaliação primária de eficácia foi medida pela escala SNAP-IV que não é originalmente construída para avaliar intervenções clínicas em crianças com RM, embora seja uma das escalas mais utilizadas em estudos com pacientes com TDAH. É importante salientar que os achados com a sub-escala de hiperatividade NCBRF (uma escala especificamente construída para indivíduos com RM) em um sub-grupo de pacientes confirmaram os achados da SNAP-IV , nestas crianças com RMM e TDAH. Finalmente, a inclusão de outras fontes de informação como a dos professores poderia trazer uma avaliação mais abrangente dos efeitos de ambos os fármacos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Crianças e adolescentes com retardo mental não têm sido contemplados por evidências científicas que orientam os tratamentos farmacológicos de comorbidades freqüentemente associadas ao RM, uma vez que são comumente excluídos da maioria dos ensaios clínicos. Assim, a decisão clínica direcionada ao conhecimento da intervenção farmacológica mais apropriada na redução de

sintomas do TDAH em pacientes com retardo mental moderado aguarda estudos específicos. Até o quanto sabemos, este ensaio randomizado, cego e em grupos paralelos é o primeiro, especificamente desenhado, para avaliar a eficácia e tolerabilidade, a curto prazo, da risperidona e do metilfenidato no tratamento de pacientes pediátricos com retardo mental moderado e TDAH.

Nossos achados sugerem que tanto a risperidona como o metilfenidato são eficazes no tratamento de sintomas do TDAH em crianças e adolescentes com RMM. Entretanto, como esperado, o perfil de efeitos colaterais foi diferente entre as duas medicações. Assim os clínicos poderão optar pelo uso do MFD ou da risperidona no tratamento de sintomas de TDAH nestes pacientes. A decisão clínica pode ser baseada no melhor perfil de sintomas colaterais, considerando os aspectos individuais (exemplo: optar por MFD em uma criança obesa com RMM), e considerar ainda outros problemas comportamentais associados (exemplo: risperidona pode ser a melhor escolha em pacientes com RMM associado com problemas de agressividade importantes).

Permanecem alguns questionamentos que podem ser investigados em estudos posteriores. Primeiro, a eficácia e tolerabilidade da risperidona e do metilfenidato a longo prazo precisa ser avaliada em pacientes com RMM e TDAH. Segundo, novos estudos avaliando os efeitos de uma possível associação da risperidona com MFD nestes pacientes são necessários. Finalmente, este estudo requer replicação com outras amostras em estudos multi-cêntricos para confirmar nossos achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achenbach, T.M. *Manual for the Child Behavior Checklist*. Burlington, University of Vermont/Department of Psychiatry, 1991
2. Aman, M.G.; Marks, R.E.; Turbott, S.H.; Wilsher, C.P.; Merry, S.N. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30: 246-256, 1991.
3. Aman, M.G.; Kern, R.A.; McGhee, D.E.; Arnold, L.E. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32: 851-859, 1993.
4. Aman, M.G.; Tassé, M.J.; Rojahn, J.; Hammer, D. The Nisonger CBRF: a child behavior rating form for children with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 17: 41-57, 1996.
5. Aman, M.G. & Madrid, A. Atypical antipsychotics in persons with developmental disabilities. *Ment Rrtard Dev Disabil Rev*, 5:253-263, 1999.
6. Aman, M.G.; De Smedt, G.; Derivan, A.; Lyons, B.; Findling, R.L.; The Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159: 1337-1346, 2002.

7. Aman, M.G.; Buican B.; Arnold ,L.E. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(1):29-40, 2003.
8. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Mental Retardation and Comorbid Disorders. *J AM Acad Adolesc Psychiatry*, 38 (12 Suppl): 5S-31S, 1999.
9. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline:Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics*, 108:1033-1044, 2001.
10. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (APA), 1994.
11. American Psychological Association, *Manual of Diagnosis and Professional Practice in Mental Retardation*. Washington, DC: American Psychological Association (APA), 1996.
12. Arnold, L.E.; Elliot, M.; Sachs, L.; Bird, H.; Kraemer, H.C.; Wells, K.C.; Abikoff, H.B.; Comarda, A. et al. Effects of ethnicity on treatment attendance, stimulat response/dose, and 14-month outcome in ADHD. *J Consult Psychol*, (4): 713-27, 2003.
13. Barckley, R.A.; Murray, M.B.; Edelbrock,C.; Robbins, K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficits hyperactivity disorder: a systememic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86: 2:184-192, 1990b.

14. Casey , D.E. Side effects profile of new antipsychotic agents. *J. Clin. Psychiatry*, 57(11): 40-45, 1996.
15. Chen, W.J.; Faraone, S.V.; Biederman, J. & Tsuang, M.T. Diagnostic Accuracy of the Child Behavior Checklist Scales for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Receiver-Operating Characteristic Analysis. *Journal of Consulting and Clinical psychology*, 62, 1017-25, 1994.
16. Cohen, J. *Statistical Power Analyses for the Behavioral Sciences*, (2nd ed.). Hillsdale, N.J:Lawrence Earbaun Associates, 1998.
17. Collet, B.R.; Ohan, J.; Myers, K.M. Ten-year Review of Rating Scales. V: Scales Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42 (9): 1015-1037, 2003.
18. Dean, A.G.; Dean, J.; Columbier, D. Brendel, K.A.; Smith, D.; Burton, A.H.; Dicker, R.S.; Sullivan, K.;Fagan,R.F.; Arner, T.G. *Epiinfo, version 6: a word processing data base, and statistical program for epidemiology on microcomputers*. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1995.
19. Findling, R.L.; McNamara, N.K.; Branicky, L.A.; Schluchter, M.D.; Lemon, E.; Blumer, J.L. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39: 509-516, 2000b.
20. Frazier, J.A.; Meyer, M.C.; Biederman, J.; Wozniak, J. et. al. Risperidone Treatment for Juvenili bipolar disorder: a retrospective chart review. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 960-965, 1999.

21. Gilberg, C.; Persson, E.; Grufman, M.; Themner, U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects. *Br J Psychiatry* 149: 68-74, 1986.
22. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Gosling, A.; Ploof, D.L.; Feldman, H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 86: 922-930, 1990.
23. Handen, B.L.; Feldman, H.; Gosling, A.; Breaux, A.M.; McAuliffe, S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 241-245, 1991.
24. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Janosky, J. McAuliffe, S.; Feldman, H.; Gosling, A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 455-461, 1992.
25. Handen, B.L.; Janosky, J.; McAuliffe, S. Breaux, A.M.; Feldman, H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 1185-1193, 1994.
26. Handen, B.L.; Feldman, H.M.; Lurier, A.; Murray, P.J.H. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:805-812, 1999.
27. Jacobson, J.W. Problem behavior and psychiatric impairment within a developmentally delayed population.I. Behavioral frequency. *Applied Research in Mental Retardation*, 3, 121-139. 1982.

28. James, R.S.; Sharp, M.W.; Bastian, A.B. et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 11, 2001.
29. Lingjaerde, O ; Ahlfors, U.G.; Bech, P.; Denker, S.J.; Elgen, K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand*, 76 (Suppl.334): 81-84, 1987.
30. Llerena, J.C.; Santa-Rosa, A.A.; Correia, P.; Horowitz, D.; Silvia, E.J.C.; Mascarenhas, E.F.; Silvia, R.; Camacho, L. Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do estado do Rio de Janeiro. *Informe Epidemiológico do SUS*, 9(4): 251-262, 2000.
31. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, (56): 1073-1086, 1999.
32. Orvaschel, H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 21:737-744, 1985.
33. Pearson, D.A.; Santos, C.W.; Roache, J.D.; Casat, C.D.; Loveland, K.A.; Lachar, D.; Lane, D.M.; Faria, L.P.; Cleveland, L.A. Treatment Effects of Methylphenidate on Behavioral Adjustment in Children With Mental Retardation and ADHD. *J Acad. Child .Adolesc. Psychiatry*, 42:2-209-216, 2003.
34. Polanzyk, G.; Eizirik, M.; Aranovich, V.; Denardin, D.; Silva, T.L.; Conceição, T.V.; Pianca, T.G.;Rohde, L.A. Interrater reliability for the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Epidemiological Version for school age children (K-SADS-E). *Rev Bras de Psiquiatr*, 25:87-90, 2003.

35. Rohde, L.A. ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 1131-1133, 2002.
36. Sharp, W.S.; Walter, J. M.; Marsh, W. L.; Ritchie, G. F.; Hamburger, S.D.; Castellanos, F.X.. ADHD in girls clinical comparability of research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38 (1): 40-7, 1999.
37. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Hardin, 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.
38. Stevens, J.; Quittner, A.L.; Abikoff, H. Factors influencing elementary school teachers' rating ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol*, 27: 406-414, 1998.
39. Swanson, J. M. School Based Assessments and Interventions for ADD Students. *Irvine, C.A:KC*, 1992.
40. Swanson, J.M.; Kraemer, H.C.; Hinshaw, S.P. et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 168-179. 2001c.
41. Synder, R.; Turgay, A.; Aman, M.; Binder, C.; Fisman, S. Carroll, A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage Iqs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(9): 1026-36, 2002.

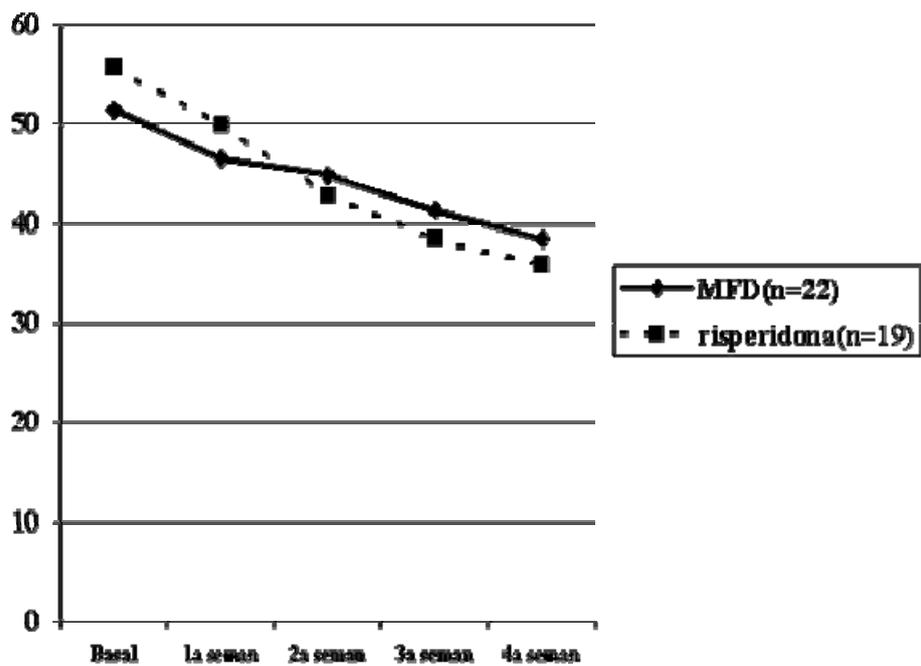
42. Turgay, A.; Binder, C.; Synder, R.; Fisman, S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics*, 110-(3): 16-34, 2002.
43. Vitiello, B. Long-term effects of stimulants medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001.
44. Weschler, D. *WISC-III / Manual*. New York: The Psychological Corporation, 1991.
45. Willens, T. & Biederman, J. The Stimulants. *Psychtry Child North Am*, 15: 191-222, 1992.
46. World Health Organization. *Joint Comission on International Aspects of Mental Retardation. Meeting the challenge*. World Health Organization (WHO offset publication; no.86): Geneve, 1985.
47. Zarin, D. A. et al. Clinical and treatment characteristics of children with attention deficit/hyperactive disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1262-1270, 1998.

Tabela 2. Sintomatologia basal em ambos os grupos

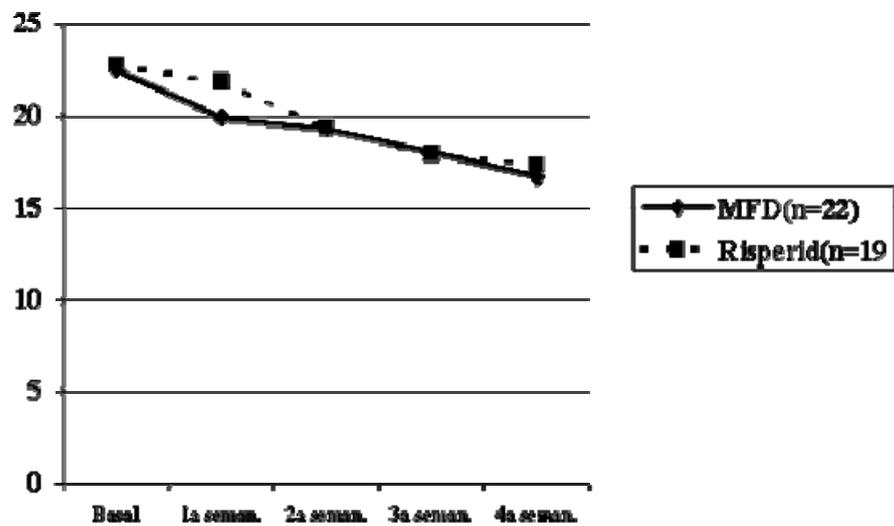
	MFD		Risperidona	
Características ^{a,b}	(n = 22)		(n = 19)	
Escore T basal na escala de problemas de Ação- CBCL	83.5	(7.0)	85.7	(6.8)
Escore basal na SNAP-IV (total)	51.5	(9.0)	55.8	(7.5)
Sub-escala de Desatenção	22.5	(3.5)	22.7	(3.3)
Sub-escala de Hiperatividade	17.8	(4.1)	20.2	(4.2)
Sub-escala de TDO	11.1	(5.1)	11.7	(5.1)
^c Escore basal de Hiperatividade na sub-escala - Nisonger	19.8	(4.3)	20.5	(4.2)

Nota: MFD = metilfenidato; CBCL = *Children Behavior Checklist*; SNAP-IV = Escala Swanson, Nohlan e Pelham; ODD= Oppositional defiant disorder; Nisonger = Formulário de Verificação Comportamental para a Criança; a = média e desvio padrão (em parenteses) são relatados por variáveis contínuas; b = nenhuma diferença significativa entre os grupos em qualquer uma das variáveis analisadas; c = analisado somente em um sub-grupo de pacientes.

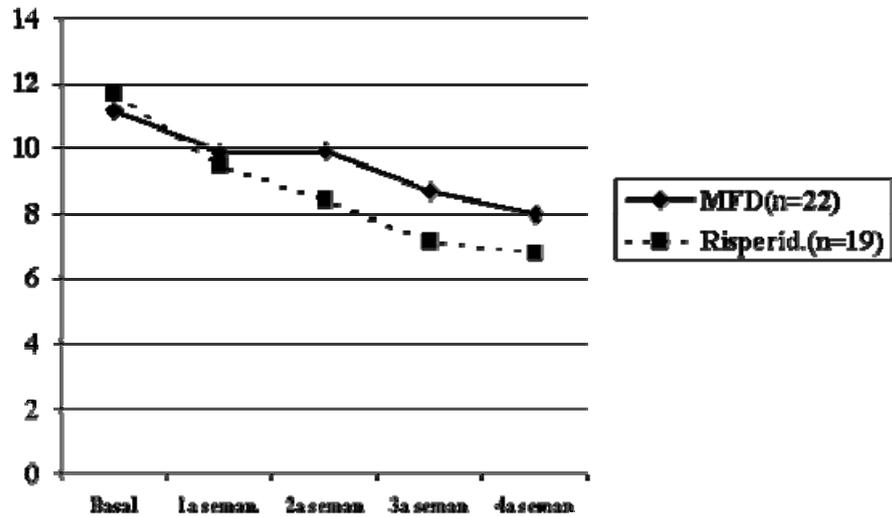
1a) SNAP-IV (escore total)



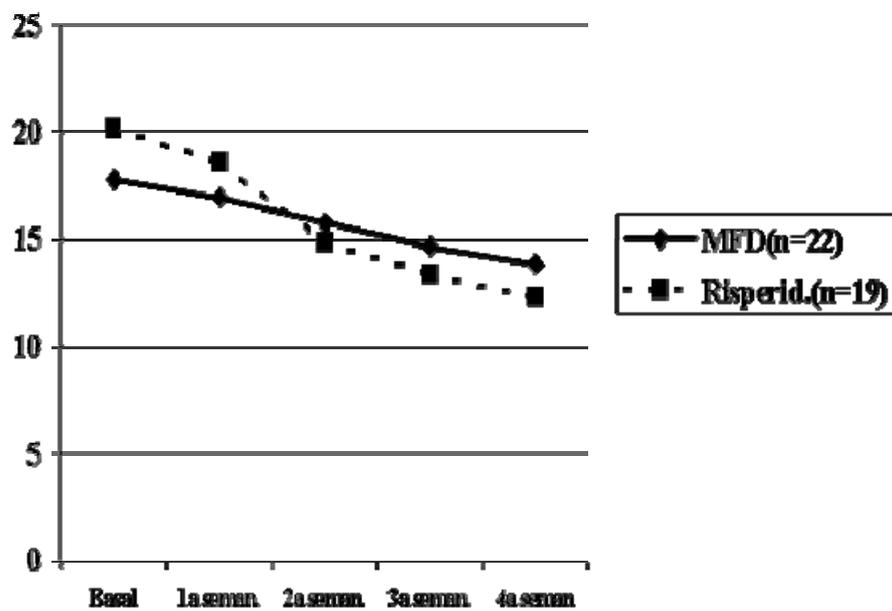
1b) SNAP-IV (escores desatenção)



1c) SNAP-IV (escores hiperatividade)



1d) SNAP-IV (escores de TOD)



2a) Sub-escala de hiperatividade Nisonger

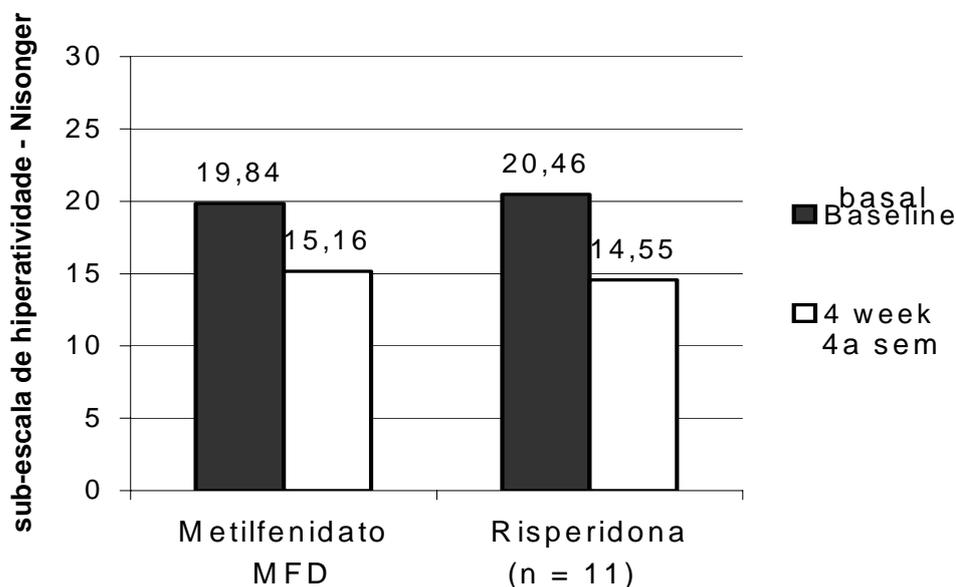


Figura 1. Média dos escores parentais na Swanson, Nohlan e Pelham (SNAP-IV) sub-escalas para primeira semana de avaliação no grupo que recebeu metilfenidato (MFD) e no grupo que recebeu risperidona.. Embora ambos os grupos tenham apresentado significativo decréscimo em todos os escores basal e final da SNAP-IV ($p < 0.01$), nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada para qualquer sub-escala da SNAP-IV no momento final.

Figura 2. Média basal e final dos escores da sub-escala de hiperatividade da Nisonger -Formulário de Verificação Comportamental Para a Criança, no grupo que recebeu MFD e no grupo que recebeu risperidona. Ambos os grupos apresentaram decréscimos significativos nos escores de hiperatividade da escala Nisonger entre os momentos basal e final ($p = 0.001$). Entretanto, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada no momento final.

9. ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS

Risperidone and Methylphenidate in reducing ADHD symptoms in children and adolescents with Moderate Mental Retardation

A.G. Correia Filho, M.D.; R. Bodanese, M.D.; T.L. Silva; J.P. Alvares; M. Aman, Ph.D.; L.A. Rohde, M.D.

Dr. Correia Filho is Child and Adolescent Psychiatrist; Mrs. Silva is research assistant in the ADHD outpatient program; Dr. Bodanese is Psychiatrist; Mrs. Alvares is Psychologist; Dr. Rohde is Professor of Child and Adolescent Psychiatry; All are affiliated with the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Dr. Aman is Professor of Psychopharmacology in Ohio State University. 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 supported by research funds from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, FAPERGS, NOVARTIS, and JANSSEN-CILAG.

Running title: Risperidone and Methylphenidate in ADHD + moderate Mental Retardation

Word count: 3941 (text + references) . Last revision: 03/02/2004

ABSTRACT

Objective: To evaluate the short-term efficacy and tolerability of risperidone and methylphenidate (MPH) in reducing symptoms related to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents with moderate mental retardation (MMR) who fulfilled DSM-IV criteria for ADHD. **Methods:** In a 4-week, randomized, blind, parallel-group trial, 46 subjects with MMR and ADHD were assessed using objective rating scales (Swanson, Nolan, and Pelham scale–SNAP-IV, and Nisonger Child Behavior Rating Form) and side effects (Barkley's Side-Effects Rating Scale and Ugvald for Kliniske Undersgøelser). **Results:** Although ADHD symptoms were significantly reduced in both groups for all scales at the end-point (intra-group analyses; $p < 0.05$; All effect sizes-ES > 0.80 , except for the SNAP-IV hyperactivity score in the MPH group; ES = 0.64), there were no significant differences between the two groups in any scale at end of the trial (all ES ≤ 0.27). There was a significant weight reduction in MPH patients and a significant weight gain in the risperidone group. **Conclusions:** Our preliminary findings suggest that both risperidone and MPH might be effective in reducing ADHD symptoms in patients with moderate mental retardation. The profile of side effects may be of some importance in deciding which medication should be chosen.

Key words: ADHD, Mental Retardation, Methylphenidate, Risperidone

INTRODUCTION

Mental Retardation (MR) is a heterogeneous condition defined by significantly subaverage intellectual and adaptive functioning and onset before 18 years of age (AACAP,1999). According to the World Health Organization (WHO) the prevalence ranges from 1% to 3% in industrialized countries and 5% in less developed countries (WHO, 1985). Moderate Mental Retardation (MMR) is the second most prevalent type of mental retardation (APA, 1994).

The impact of this condition in the society is enormous, taking into account family stress, severe impairment in academic and social abilities, and financial costs. This is even more important in developing countries where MR is considered an important public health problem (Llerena et al., 2000). In addition, children and adolescents in this group are at higher risk for psychiatric comorbid disorders. Rates of ADHD occurs from about 7% to 18% among persons with MR (Gilberg, 1986; Jacobson, 1982). However, a recent study with a referred sample of children presenting subaverage IQ found that 80% of subjects had comorbid ADHD (Aman, et al.,2003)

Although there is no available specific pharmacological treatment for Mental Retardation, pharmacological interventions are crucial for comorbid conditions frequently found in these patients. Unfortunately, the great majority of clinical trials

in Child Psychiatry exclude children with subaverage IQ. Thus, a few pharmacological studies have been conducted with individuals presenting both ADHD and MR. All of these reports have not specifically examined the medication effects among the subgroup of patients presenting ADHD and Moderate Mental Retardation (Aman et al., 1991, 1993, 2002, 2003; Handen et al., 1990, 1992, 1994, 1999; Pearson et al., 2003).

Atypical antipsychotics appear to show particular promise in ameliorating behavioral symptoms of MR children (Synder et al., 2002). Risperidone, a potent serotonin (5-HT₂) and Dopamine (D₂) antagonist, has been a frequently prescribed medication for acute behavioral crises in patients with both MR and Conduct Disorder (Aman and Madrid, 1999; Findling et al., 2000). Recent studies with risperidone in children with MR reported substantial improvements in Disruptive Behavior Disorders, without changes in extrapyramidal symptoms (EPS), electrocardiogram heart rate and blood pressure (Aman et al., 2002; Turgay et al., 2002). There is some evidence that the degree of sedation is mild and does not cause cognitive deterioration, although somnolence is a frequent side effect (Turgay et al., 2002). Weight gain is commonly during the first months of risperidone therapy and also a frequent side effect. Previous studies have shown best improvements in the first four weeks, and Risperidone maintains its efficacy and safety for at least 48 weeks (Aman, 2002; Turgay, 2002). In a recent study, the effect of risperidone on ADHD symptoms in children with subaverage IQ, and Disrupted Behavior Disorder was evaluated in secondary analyses. Risperidone significantly decreased hyperactivity scores. Although some of these patients were

using concomitantly stimulants, the reduction of hyperactivity was not specifically for this subgroup (Aman et al., 2002).

Methylphenidate (MPH) appears to be the most widely prescribed stimulant in children for the treatment of ADHD in United States (Zarin et al. 1998). Several studies have clearly documented the short term efficacy and safety of MPH 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). Methylphenidate is generally well tolerated by the most patients, with infrequent toxicity. Barkley et al (1990b) studied the frequency of 17 side effects presumably associated to the stimulants documenting that only loss of appetite, insomnia, stomach pains and headache were significantly more associated to MPH than to placebo.

The few investigations that addressed specifically the efficacy of MPH among children with MR and ADHD have reported that children with ADHD and mild mental retardation often respond positively to psychostimulants at similar rates to that of the non-retarded population (Aman et al., 1991a,b,1993; Handen et al., 1990,1991,1992; Pearson et al., 2003). Nevertheless, Aman et al. (1991b) suggested that IQ may be an important determinant of MPH response at least for some level of cognitive impairment, since the MPH efficacy was better in patients with IQ higher than 45 than in those patients with lower IQs. Even so, the group of patients with moderate mental retardation frequently represents a small number of

patients in the whole samples of the few pharmacological studies in children with MR and ADHD (Handen et al., 1994). In addition, most of these studies assessed primarily more broad behavior measures, instead of specific ADHD symptoms (Turgay et al., 2002). Thus, the clinical decision regarding which pharmacological intervention is most appropriate for reducing ADHD symptoms in patients with moderate mental retardation depend on more studies with this very special population.

The present study aims to evaluate the efficacy and tolerability of both risperidone and MPH in reducing ADHD symptoms in children and adolescents with comorbid moderate mental retardation and ADHD. Based on the previous literature, we hypothesized that both medications would significantly reduce ADHD symptoms in these patients. However, we expected a differential profile of side effects between the two groups.

METHOD

Subjects

All subjects enrolled in this study were from either local schools or our pediatric psychopharmacology 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, Brazil.

All patients who fulfilled inclusion criteria and did not present any condition for exclusion from the study were invited to participate. The inclusion criteria were: (1) age range between 6 and 16 years old; (2) diagnoses of both moderate Mental Retardation and ADHD according to DSM-IV criteria; (3) good general health determined by medical history; (4) subjects able to take oral medication. Exclusion criteria included: (1) presence of pervasive developmental disorder, schizophrenia, or other psychotic disorders; (2) seizure disorder requiring medication; (3) history of head injury; (4) previous treatment with MPH or risperidone; (5) use of any psychiatric medication in the month before beginning of the trial.

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 Scholl-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS- E) (Orvaschel, 1985), modified to assess DSM-IV criteria and applied to parents by trained research assistants. The inter-rater reliability for ADHD diagnosis was evaluated previously (Kappa coefficient = 0.94; $p < 0.001$) (Polanczyk et al., 2003); b) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (LAR); c) clinical evaluation of ADHD and comorbid conditions using DSM-IV criteria performed by a child psychiatrist who previously received the results of the K-

SADS-E. Interviews with parents and the child or adolescent were conducted. When a diagnostic disagreement occurs in the three-stage process, priority is given to diagnoses derived from clinical interviews (Rohde, 2002). In addition to this extensive diagnostic procedure, parents completed the Child Behavior Checklist (CBCL), Parent Report Form (Achenbach, 1991) at the baseline. The CBCL is a behavior symptom checklist that reports children's behavioral problems and social competencies; its Attention Problems scale has a high discriminating power for the clinical diagnoses of ADHD (Chen, 1994).

The intellectual functioning was measured by the Wechsler Intelligence Scale—Third edition (WISC- III) (Wechsler, 1991) administered by a trained psychologist to assess full-scale IQ score. Interviews to evaluate whether adaptive functioning was within moderate mental retardation according to DSM-IV criteria was conducted by the first investigator of this trial.

In addition, information about socio-demographic data were systematically collected from the parents for the purpose of this study. The Institutional Review Board (IRB) of our university hospital (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America - IRB 00000921) approved the trial. The parents of all subjects signed a written informed consent describing all study procedures.

STUDY DESIGN

This was a 28-day, randomized, blind, parallel-group clinical trial. Subjects were randomly assigned to either risperidone or MPH for four weeks. The patients with established diagnoses of ADHD and moderate mental retardation who fulfilled criteria for inclusion in the study were randomized to group based on a computer derived algorithm (EPIINFO 06) (Dean et al, 1995).

Pharmacological Intervention

The children and adolescents were randomly assigned to either risperidone or methylphenidate for four weeks. An individualized flexible titration procedure was used to adjust the dosage for optimal efficacy and tolerability. Risperidone was titrated to a maximum tolerable dose, with a minimum target dose of 0.5 mg/day at the beginning of the trial. The overall upper dosage limit was 4 mg/day. Methylphenidate was titrated to a maximum dose of 0.7 mg/kg/day at the end of the trial. At the end of any of the four weeks, the principal investigator could increase the dose, depending on efficacy and tolerability. Compliance was checked by returning the blister packs used each week, when pills were counted. Pharmaceutical companies (Novartis and Janssen-Cilag) supplied drugs at no cost and without restrictions.

Assesment of efficacy and side effects

Assessments were performed at baseline and during each of the four weeks of the protocol. The primary outcome measures for assessing ADHD symptoms were the four SNAP-IV sub-scales (total score, inattentive, hyperactive/impulsive, and oppositional scores) applied to the parents. The SNAP-IV Rating Scale is a revision of the Swanson, Nolan and Pelham (SNAP) Questionnaire (Swanson et al, 1983). This instrument has been frequently used in several ADHD investigations including those designed to assess clinical interventions (see for example: MTA, 1999). The SNAP-IV internal consistency appears to be good to excellent (Stevens et al., 1998). Although inter-rater agreement between parents and teachers seems not to be not high, it is comparable to those found with other scales (Swanson et al., 2001c). Since ADHD and ODD sub-scales from SNAP-IV closely resemble other DSM-IV-based ADHD scales, the psychometrics support reported for those scales may support the SNAP-IV (Collet et al., 2003). The items from the DSM-IV criteria for ADHD are included in two subsets of symptoms: inattention and hyperactivity/impulsivity. Also, items from the DSM-IV criteria for Oppositional Defiant Disorder are included, since this disorder is often present in children with ADHD. The SNAP-IV is based on a 0 to 3 rating scale.

The hyperactivity sub-scale of the Nisonger Child Behaviour Rating Form (NCBRF) was included as a secondary outcome measure only for the last 30 patients of the protocol, since the investigators had access to a validated Portuguese translation of instrument only when the protocol was already started. The NCBRF was applied to the parents at baseline and at the endpoint of the trial. The hyperactivity sub-scale of the NCBRF has 9 items and is based on a 0 to 3 rating scale. The NCBRF was originally developed for intellectually subaverage children and can be useful to measure persons' treatment progress over time (Aman et al., 1996). Both instruments (the SNAP-IV and the hyperactivity sub-scale of the NCBRF) were applied to parents by a clinical psychiatrist who was blind to medication status.

Parents were interviewed weekly for side effects of MPH using the Barkley's Side Effect Rating Scale (SERS). The SERS is a scale that lists 17 side effects attributed to the stimulants. 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 the symptoms; b) severity of symptoms (James et al., 2001). To assess side effects related to risperidone, a scale created specifically to assess side effects of antipsychotics, the Ugvalg for Kliniske Undersgelser (UKU), was also applied to parents weekly. The UKU is divided into 3 sections: (1) psychiatric symptoms (ten items), (2) neurological symptoms (eight items) and (3) autonomic symptoms (ten items). The severity of items are based on a 0 to 3 rating scale (Lingjaerde et al., 1987). Additionally, the weight and appetite were clinically assessed every week for each child and adolescent. Both scales were applied to all subjects by a clinical psychiatrist to protect the blindness of the protocol.

Data analyses

Baseline patient demographic characteristics, IQ, ADHD symptoms, and comorbid symptomatology in the two groups were compared using the χ^2 test or the Fisher's Exact Test (categorical variables), the Student t test (continuous variables with normal distribution) and the Mann-Whitney U Test (continuous variables without normal distribution). For the SNAP-IV and the hyperactivity scale of the NCBRF, the effects of treatment group assignment at the end point (4th week) were assessed by Student t test. Comparisons between pre-treatment and end-point scores for the two scales in each group (intra-group comparisons) were performed using paired Student t test. Since side effect scores in both the SERS and the UKU did not show normal distribution, intra-group comparisons were performed by the Wilcoxon Signed Ranks Test. In addition, to assess whether the exclusion of 4 patient from the protocol had impact on the findings, we re-assess primary measures of efficacy using a last observation carried forward (LOCF) strategy.

An unbiased estimate of the effect size (ES) was computed for the scores in the SNAP-IV, and the hyperactivity scale of the NCBRF according to the method suggested by Cohen (1998). An effect size higher than 0.80 was considered large, ES between 0.50 and 0.80 = moderate effect, between 0.5 and 0.2 = small effect and lower than 0.20 = negligible effect.

To assess potential predictors of treatment response, Pearson's (continuous variables with normal distribution) and Spearman's correlation (continuous variables without normal distribution) were used, as well as Student t Test and Mann-Whitney U Test. We did not dichotomize treatment response in these analyses to avoid loss of power in a relative small sample. The significance level accepted in this study was 5%. All tests were two-tailed.

RESULTS

Pretreatment patient characteristics

The sample was comprised of 46 children and adolescents, 24 in the group to which MPH was administered and 22 in the group that received risperidone. Although all families of children that fulfilled inclusion and exclusion criteria accepted to participate in the study, 5 (10.9%) patients did not complete the protocol and were excluded from the data analyses presented here. The reasons for not completing the protocol were: 1) desistance to participate after the baseline assessment but before starting medication (1 patient from the risperidone group); 2) patient's decision to stop medication after the second week of assessment. In her understanding, she did not need medication and parents decided to respect her decision (1 patient from the risperidone group); 3) parents' decision to quit the protocol after the first week of assessment due to difficulties to go to the hospital (1 patient in the MPH group); 4) medical decision to stop risperidone due to

galactorrhea in one patient during the third week of the protocol (1 patient); 5) parents' decision to stop medication after the first week assessment due to the presence of vomits (1 patient in the MPH group). All other patients (n= 41) completed the four-week protocol and had their compliance checked weekly. No significant differences were found between the groups of patients included and excluded from the protocol in any demographic variables, type of ADHD, IQ, and baseline scores in the attention problem scale of the CBCL, and the SNAP-IV (data not shown but available upon request).

The children's demographic characteristics, IQ, type of ADHD, and baseline scores in the attention problem scale of the CBCL, the SNAP-IV, and the hyperactivity scale of the NCBRF for those who completed the protocol (n = 41) are presented in Table 1 and 2. No significant between group difference was found in any of these measures. In addition, there was no significant between group difference in the prevalence of comorbidities (disruptive behavior disorders, mood disorders, anxiety disorders, enuresis, tic disorders, encopresis). The main comorbidity in both groups was disruptive behavior disorder (conduct or oppositional defiant disorder) (MPH group = 59.1%; Risperidone group 63.1%; Fisher's Exact Test; $p = 1$).

INSERT TABLE 1 AND 2 ABOUT HERE

Dose of medication

The mean dose of methylphenidate and risperidone at the end-point were respectively: 26.59 (SD = 7.78) mg/day (0.63 mg/kg/day; SD = 0.10 mg/kg/day) and 2.97 (SD = 0.57) mg/day (0.06 mg/kg/day; SD = 0.01 mg/kg/day). As mentioned above, all patients that entered the protocol were able to tolerate the dose titration, except two patients: one in the risperidone group that presented galactorrhea during the third week, and one in the MPH group that presented vomits during the second week of treatment.

Efficacy measures

No significant between group difference was detected in any final SNAP-IV parent ratings (total score: $t = 0.65$, $d.f. = 39$, $p = 0.52$, effect size = 0.20; inattentive score: $t = -0.46$, $d.f. = 39$, $p = 0.65$, effect size = 0.14; hyperactive score: $t = 0.86$, $d.f. = 39$, $p = 0.40$, effect size = 0.27; ODD score: $t = 0.70$, $d.f. = 39$, $p = 0.49$; effect size = 0.22) (see Figure 1). Since a higher prevalence of ADHD combined type was detected in the risperidone group (although not statistically significant-see Table 1), we compared all final SNAP-IV scores between groups only in ADHD combined patients. Again, no significant between group difference was detected (data not shown but available upon request).

In intra-group analyses, significant reductions in all SNAP-IV scores between pre-treatment and end-point evaluations were detected (MPH group: total score: $t = 4.91$, $d.f. = 21$, $p < 0.001$, effect size = 1.05; inattention score: $t = 5.73$, $d.f. = 21$, $p < 0.001$, effect size = 1.22; hyperactivity score: $t = 2.98$, $d.f. = 21$, $p < 0.01$, effect size = 0.64; ODD score: $t = 4.01$, $d.f. = 21$, $p = 0.001$, effect size = 0.86) (Risperidone group: total score: $t = 6.95$, $d.f. = 21$, $p < 0.001$, effect size = 1.59; inattention score: $t = 4.19$, $d.f. = 21$, $p = 0.001$, effect size = 0.96; hyperactivity score: $t = 5.25$, $d.f. = 21$, $p < 0.001$, effect size = 1.21; ODD score: $t = 4.22$, $d.f. = 21$, $p = 0.001$, effect size = 0.97).

We reassessed all these primary measures of efficacy with the inclusion of the 4 patients that did not complete the protocol using a LOCF strategy. We carried forward data from the last reliable assessment (for those patients with compliance to medication problems, findings from the assessment before these problems had begun were carried forward). The direction of the findings was strictly the same (data not shown, but available upon request).

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

To confirm findings, secondary analyses with scores on the hyperactivity scale of the NCBRF were also performed for a sub-group of patients. No significant between group difference was detected ($t = -0.38$; $d.f. = 28$; $p = 0.71$; effect size =

0.11). Again, the two groups showed significant reduction on hyperactive scores in the NCBRF between pre-treatment and end-point

evaluations in intra-group analyses (MPH group: hyperactive score: $t = 4.22$, d.f. = 18, $p = 0.001$, effect size = 0.97) (Risperidone group: hyperactive score: $t = 4.46$, d.f. = 10, $p = 0.001$, effect size = 1.35) (see Figure 2).

We assessed potential predictors of treatment response separately in each group using total score of the SNAP-IV. We concentrated analyses only in the total score of the SNAP-IV instead of each of the three sub-scores (inattention, hyperactivity/impulsivity, oppositional) to avoid excessive testing (increasing in Error Type I). In the MPH group, side effects ($r = -0.65$; $p = 0.001$), gender ($t = 2.33$; d.f. = 20; $p = 0.03$; mean score reduction: male = 16.38, female = 3.83), and ethnicity ($t = 2.54$; d.f. = 20; $p = 0.02$; mean score reduction: African-Brazilian = 7.5 and European-Brazilian = 19.5) were significantly associated to treatment response. A trend for significance was detected for IQ ($r = 0.40$; $p = 0.06$); In the risperidone group, only side effects (Spearman $r = 0.62$; $p = 0.005$) and comorbidity with depression/dysthymia ($t = -4.19$; d.f. = 17; $p = 0.001$; mean score reduction: with Depression/Dysthymia comorbidity = 36.75, w/o Depression/Dysthymia = 15.47) were significantly associated to treatment response. No other variable [age, baseline total score in the SNAP-IV, dose of the medication at end point, ADHD type, comorbidity with Conduct Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Multiple Anxiety Disorder (≥ 2 anxiety disorders)] was associated to treatment response in both groups.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE**Side effect measures**

Although both scales used to assess side effects (SERS and UKU) were applied to all patients to avoid disclosure of blindness, only intra-group analyses were performed to avoid increasing Type I Error. In addition, it does not seem clinically relevant to compare between groups scores in scales specifically designed to assess side effects of antipsychotics or stimulants.

To compare side effects scores between pre-treatment and end-point evaluations in the MPH group, we used the Barkley's Side Effect Rating Scale (SERS). This scale provides two scores: the number of adverse effects reported (SERS-N) and the mean severity of reported adverse effects (SERS-S). Since previous investigations have demonstrated that decreased appetite and insomnia are the two main side effects when using MPH (Barkley et al. 1990b; Vitiello 2001), we also assessed the effect of MPH on these two side effects. No significant difference was detected between baseline and end-point scores in the SERS-N ($Z = -0.25$; $p = 0.81$), and the SERS-S ($Z = -1.64$; $p = 0.1$). However, a significant increase in the scores of both insomnia ($Z = -0.46$; $p = 0.01$) and loss of appetite

($Z = -0.42$; $p = 0.02$) were detected between baseline and end-point assessments. In addition, as mentioned before, one patient receiving MPH developed vomits what made the family decide stopping medication during the first week of the protocol (11 year-old boy receiving 0.3mg/kg/day).

To compare side effects scores between pre-treatment and end-point evaluations in the Risperidone group, we used the UKU. This scale provides four scores: a total score, and three sub-scores: psychic, neurological, and autonomic effects. No significant difference was detected between baseline and end-point scores in all sub-scales ($p > 0.05$). Since somnolence is one of the most frequent symptom associated with risperidone in clinical trials (Aman et al.,2002), we specifically assessed scores of somnolence. A significant increase in the scores of somnolence ($Z = -3.52$; $p < 0.001$) was detected between baseline and end-point assessments. In addition, as mentioned before, one patient receiving risperidone developed galactorreia during the third week of the protocol (13 year-old girl receiving 0.05 mg/kg/day).

The weight in the two groups was also measured at baseline and end-point assessments. Although no significant difference was detected in the baseline weight between groups ($t = -1.57$; d.f. = 39; $p = 0.13$), a trend for significance was detected in the end point weight ($t = -1.91$; d.f. = 39; $p = 0.06$). In intra-group analyses, while a significant reduction in the weight was detected between baseline and end point evaluations in the MPH group ($t = 2.61$; d.f. = 21; $p = 0.02$;

mean weight reduction = 0.44 kg, SD = 0.99), a significant increase was verified in the risperidone group ($t = -5.98$; d.f. = 18; $p < 0.001$; mean weight increase = 1.05 kg, SD = 0.76).

DISCUSSION

In a sample of children and adolescents with both moderate Mental Retardation and ADHD, we were able to document that either risperidone or methylphenidate significantly reduce ADHD symptoms. It is important to note that reduction of ADHD symptoms occurred with both medications in the two dimensions of the disorder (inattention and hyperactivity/impulsivity), as well as in ODD symptoms. No significant between group difference was detected at the end of this 4 week trial. However, these medication presented a different pattern of side effects. While MPH was associated to insomnia, decreased appetite, and weight loss, risperidone was associated to somnolence, and weight gain. As far as we know, no previous psychopharmacological trial was specifically designed to address ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. Moreover, all subjects were drug-naive for MPH and Risperidone in this trial.

Our findings demonstrating significant improvement in ADHD symptoms with MPH treatment in patients with both moderate Mental Retardation and ADHD, extend what has already been reported on the effects of this medication in reducing ADHD

symptoms in trials with subaverage IQ patients suffering from ADHD (e.g., Aman et al., 1991,1993,2002; Handen et al., 1990,1992., Pearson et al., 2003). For example, Pearson et al. (2003) documented that MPH at doses around 0.6mg/kg/day was significantly superior than placebo in reducing ADHD symptoms of patients with mild Mental Retardation in a double-blind, placebo-controlled cross-over trial.

In this trial, risperidone was also an effective treatment for ADHD symptoms in children and adolescents with moderate MR. Although the use of risperidone to treat ADHD symptoms in patients with MR was not extensively investigated as its use in reducing behavior symptoms in these patients, our findings are in agreement with the only previous trial assessing the effects of risperidone in reducing ADHD symptoms in subaverage IQ patients (Aman et al., 2002). In a study with 119 subjects (IQ between 36 and 84), Aman et al. (2002) demonstrated that risperidone was associated with significantly improvements in both the hyperactivity scale of the NCBRF and the hyperactivity /noncompliance scale of the Aberrant Behavior Checklist.

Regarding side effects, we were able to document same profiles of side effects with both medications than those found in normal IQ patients. As extensively described for normal IQ patients, MPH was significantly associated in this trial with insomnia, decreased appetite, and weight loss (Barkley et al., 1990b). Gastrointestinal problems like vomit are also not infrequent with MPH in normal IQ

children (Wilens & Biederman, 1992)). Risperidone was associated to significantly higher scores of somnolence, and weight gain in this trial, replicating findings from both subaverage IQ (Aman et al., 2002) and normal IQ children (Frazier et al., 1999). In addition, cases of galactorrhea has been described with the use of risperidone in clinical trials of children and adolescents (Casey, 1996).

We were not able to find significant between group differences in this trial. The most simplistic interpretation of this finding would be a possible Error Type II (small power of the study to detect differences). Although we can not discard this possibility, it is important to note that we assessed the effect sizes in reducing scores of all SNAP-IV scales and the hyperactivity scale of the NCBF between the two groups at end of the trial. All effect sizes are lower than 0.28, suggesting minimal or negligible differences between the two groups. Another possibility would be that we might have failed to detect some late effects of risperidone since our trial only lasted 4 weeks. If this would be the case, differences in favor of the risperidone might have appeared with a longer trial. However, higher reductions of symptoms with risperidone occurred in the first two weeks in our trial, adding to findings from a previous study that documented highest improvement on behavior problems with risperidone in subaverage IQ children in the first four weeks of the trial (Aman et al., 2002). The third possibility is that both medications are equally efficacious in reducing ADHD symptoms from children and adolescents with moderate MR. Multi-center studies with bigger sample sizes are needed to confirm our findings, before equivalence between these two medications might be assumed.

In a secondary set of analyses, our findings suggest a group of potential predictors of treatment response for each of the medications. As described by Aman et al (1991) for a subgroup of very low IQ subjects, we found a trend for an association between lower IQs and worse response to MPH in our trial with children suffering from moderate MR. Unlike a previous comparative study in normal IQ children (Sharp et al., 1999) our findings suggested a worse response to MPH in females. African-Brazilian children presented a lower response to MPH than European-Brazilian children in this study. Recently, Arnold et al. (2003) documented the same response to treatment in African and Latino children from the MTA study as the one found in Caucasians. Thus, our findings should be examined in a bigger sample to allow concomitant control of other potential predictors. Not surprisingly, higher scores of side effects were associated to lower responses of both medications (MPH and risperidone). The reasons why children with moderate MR, ADHD, and Depression/Dysthymia had a better reduction of ADHD symptoms with risperidone than those without Depressive Disorders remain unclear. However, Error Type I should be considered since only 21 % (4/19) of the patients that received risperidone presented Depressive Disorder as a comorbid diagnosis.

This research should be interpreted in the context of some methodological limitations that could have influenced our findings. First, we did not have a placebo arm in this trial. Thus, the differences found in the two groups might not be superior to the one that might have been found with placebo. However, previous studies already

demonstrated that both medications are significantly superior than placebo in treating ADHD and behavior symptoms of children with mild MR (Aman et al., 2002; Pearson et al., 2003). In addition, the patients from this trial present an even more stable, chronic and severe pattern of symptoms that do not seem to easily respond to placebo. The magnitude of effects in reducing ADHD symptoms was huge in both groups in this trial, suggesting again a level of improvement that is not easily found with placebo in patients with MR. Second, our doses of risperidone was higher than those reported in the Janssen trial of disruptive behavior in subaverage IQ children (Turgay et al., 2002), and it is possible that our doses were actually too high. However, the profile of side effects in this trial was very similar to those from studies using lower doses (Synder et al., 2002; Aman et al., 2002). Third, our primary outcome measure was a scale (SNAP-IV) not specifically designed to assess clinical interventions in the population of children with MR, although it is one of the most used instruments in investigations of ADHD. It is important to note that our findings using the hyperactivity scale of the NCBRF (a scale specifically designed to assess subjects with MR) in a sub-group of patients confirmed our SNAP-IV findings. Thus, our results do not seem to be distorted by psychometric problems with the SNAP-IV applied to children with moderate MR. Finally, the inclusion of other information sources like the teachers could have bring a more comprehensive assessment of the effects of both medications.

Clinical Implications

Children and adolescents with Mental Retardation has been orphans of scientific evidences for orientating the psychopharmacological treatment of the comorbidities often associated to MR, since they are frequently excluded from clinical trial. Thus, the clinical decision regarding which pharmacological intervention is most appropriate for reducing ADHD symptoms in patients with moderate mental retardation has waited specific studies. To the best of our knowledge, this randomized, blind trial is the first one specifically designed to examine the short-term safety and efficacy of risperidone and methylphenidate in the treatment of pediatric patients with moderate mental retardation and ADHD.

Our findings suggested that both risperidone and methylphenidate are efficacious in treating ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation and ADHD. However, as expected, the profile of side effects was different between the two drugs. Thus, clinicians might feel comfortable to consider either MPH or risperidone to treat ADHD symptoms in these patients. Their decision might be based on the best profile of side effects considering individual aspects (e.g., prefer MPH than risperidone in a obese children with moderate MR), and taking into account other associated behavior problems (e.g., risperidone might be a better choice in patients with moderate MR associated with significant aggressive problems).

There remain a number of issues for future investigations with these patients. First, long-term efficacy and safety of both risperidone and MPH should be examined in children with moderate MR and ADHD. Second, studies on possible positive interactions with the association of MPH and risperidone in these subjects are warranted. Finally, this study requires replication with larger multi center samples to confirm our findings.

REFERENCES

1. Achenbach, T.M. *Manual for the Child Behavior Checklist*. Burlington, University of Vermont/Department of Psychiatry, 1991
2. Aman, M.G.; Marks, R.E.; Turbott, S.H.; Wilsher, C.P.; Merry, S.N. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30: 246-256, 1991.
3. Aman, M.G.; Kern, R.A.; McGhee, D.E.; Arnold, L.E. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32: 851-859, 1993.
4. Aman, M.G.; Tassé, M.J.; Rojahn, J.; Hammer, D. The Nisonger CBRF: a child behavior rating form for children with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 17: 41-57, 1996.
5. Aman, M.G. & Madrid, A. Atypical antipsychotics in persons with developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Rev*, 5:253-263, 1999.
6. Aman, M.G.; De Smedt, G.; Derivan, A.; Lyons, B.; Findling, R.L.; The Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159: 1337-1346, 2002.
7. Aman, M.G.; Buican B.; Arnold, L.E. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(1):29-40, 2003.

8. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Mental Retardation and Comorbid Disorders. *J AM Acad Adolesc Psychiatry*, 38 (12 Suppl): 5S-31S, 1999.
9. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics*, 108:1033-1044, 2001.
10. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (APA), 1994.
11. American Psychological Association, *Manual of Diagnosis and Professional Practice in Mental Retardation*. Washington, DC: American Psychological Association (APA), 1996.
12. Arnold, L.E.; Elliot, M.; Sachs, L.; Bird, H.; Kraemer, H.C.; Wells, K.C.; Abikoff, H.B.; Comarda, A. et al. Effects of ethnicity on treatment attendance, stimulat response/dose, and 14-month outcome in ADHD. *J Consult Psychol*, (4): 713-27, 2003.
13. Barckley, R.A.; Murray, M.B.; Edelbrock, C.; Robbins, K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficits hyperactivity disorder: a systememic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86: 2:184-192, 1990b.
14. Casey , D.E. Side effects profile of new antipsychotic agents. *J. Clin. Psychiatry*, 57(11): 40-45, 1996.

15. Chen, W.J.; Faraone, S.V.; Biederman, J. & Tsuang, M.T. Diagnostic Accuracy of the Child Behavior Checklist Scales for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Receiver-Operating Characteristic Analysis. *Journal of Consulting and Clinical psychology*, 62, 1017-25, 1994.
16. Cohen, J. *Statistical Power Analyses for the Behavioral Sciences*, (2nd ed.). Hillsdale, N.J:Lawrence Earbaun Associates, 1998.
17. Collet, B.R.; Ohan, J.; Myers, K.M. Ten-year Review of Rating Scales. V: Scales Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42 (9): 1015-1037, 2003.
18. Dean, A.G.; Dean, J.; Columbier, D. Brendel, K.A.; Smith, D.; Burton, A.H.; Dicker, R.S.; Sullivan, K.;Fagan,R.F.; Arner, T.G. *Epiinfo, version 6: a word processing data base, and statistical program for epidemiology on microcomputers*. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1995.
19. Findling, R.L.; McNamara, N.K.; Branicky, L.A.; Schluchter, M.D.; Lemon, E.; Blumer, J.L. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39: 509-516, 2000b.
20. Frazier, J.A.; Meyer, M.C.; Biederman, J.; Wozniak, J. et. al. Risperidone Treatment for Juvenili bipolar disorder: a retrospective chart review. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 960-965, 1999.
21. Gilberg, C.; Persson, E.; Grufman, M.; Themner, U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects. *Br J Psychiatry* 149: 68-74, 1986.

22. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Gosling, A.; Ploof, D.L.; Feldman, H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 86: 922-930, 1990.
23. Handen, B.L.; Feldman, H.; Gosling, A.; Breaux, A.M.; McAuliffe, S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 241-245, 1991.
24. Handen, B.L.; Breaux, A.M.; Janosky, J. McAuliffe, S.; Feldman, H.; Gosling, A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 455-461, 1992.
25. Handen, B.L.; Janosky, J.; McAuliffe, S. Breaux, A.M.; Feldman, H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 1185-1193, 1994.
26. Handen, B.L.; Feldman, H.M.; Lurier, A.; Murray, P.J.H. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:805-812, 1999.
27. Jacobson, J.W. Problem behavior and psychiatric impairment within a developmentally delayed population.I. Behavioral frequency. *Applied Research in Mental Retardation*, 3, 121-139. 1982.
28. James, R.S.; Sharp, M.W.; Bastian, A.B. et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 11, 2001.

29. Lingjaerde, O ; Ahlfors, U.G.; Bech, P.; Denker, S.J.; Elgen, K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand*, 76 (Suppl.334): 81-84, 1987.
30. Llerena, J.C.; Santa-Rosa, A.A.; Correia, P.; Horowitz, D.; Silvia, E.J.C.; Mascarenhas, E.F.; Silvia, R.; Camacho, L. Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do estado do Rio de Janeiro. *Informe Epidemiológico do SUS*, 9(4): 251-262, 2000.
31. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, (56): 1073-1086, 1999.
32. Orvaschel, H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 21:737-744, 1985.
33. Pearson, D.A.; Santos, C.W.; Roache, J.D.; Casat, C.D.; Loveland, K.A.; Lachar, D.; Lane, D.M.; Faria, L.P.; Cleveland, L.A. Treatment Effects of Methylphenidate on Behavioral Adjustment in Children With Mental Retardation and ADHD. *J Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:2-209-216, 2003.
34. Polanzyk, G.; Eizirik, M.; Aranovich, V.; Denardin, D.; Silva, T.L.; Conceição, T.V.; Pianca, T.G.; Rohde, L.A. Interrater reliability for the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Epidemiological Version for school age children (K-SADS-E). *Rev Bras de Psiquiatr*, 25:87-90, 2003.
35. Rohde, L.A. ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 1131-1133, 2002.

36. Sharp, W.S.; Walter, J. M.; Marsh, W. L.; Ritchie, G. F.; Hamburger, S.D.; Castellanos, F.X.. ADHD in girls clinical comparability of research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38 (1): 40-7, 1999.
37. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Hardin, 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.
38. Stevens, J.; Quittner, A.L.; Abikoff, H. Factors influencing elementary school teachers' rating ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol*, 27: 406-414, 1998.
39. Swanson, J. M. School Based Assessments and Interventions for ADD Students. *Irvine, C.A:KC*, 1992.
40. Swanson, J.M.; Kraemer, H.C.; Hinshaw, S.P. et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 168-179. 2001c.
41. Synder, R.; Turgay, A.; Aman, M.; Binder, C.; Fisman, S. Carroll, A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage Iqs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(9): 1026-36, 2002.
42. Turgay, A.; Binder, C.; Synder, R.; Fisman, S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics*, 110-(3): 16-34, 2002.

43. Vitiello, B. Long-term effects of stimulants medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001.
44. Weschler, D. *WISC-III / Manual*. New York: The Psychological Corporation, 1991.
45. Willens, T. & Biederman, J. The Stimulants. *Psychtry Child North Am*, 15: 191-222, 1992.
46. World Health Organization. *Joint Comission on International Aspects of Mental Retardation. Meeting the challenge*. World Health Organization (WHO offset publication; no.86): Geneve, 1985.
47. Zarin, D. A. et al. Clinical and treatment characteristics of children with attention deficit/hyperactive disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1262-1270, 1998.

Table 1. Demographic characteristics, IQ, ADHD type in both groups

	MPH		Risperidone	
Characteristics^{a,b}	(n = 22)		(n = 19)	
Age (years)	11.3	(2.6)	11.9	(2.0)
Sex (male)	16	(72.7)	16	(84.2)
Ethnicity (African-Brazilian)	12	(54.5)	12	(63.2)
IQ	49.0	(4.9)	46.5	(4.7)
Monthly Family income (number of minimum wages per family member):	0.7	(0.3-4)	1	(0.3-6)
ADHD type (Combined)	13	(59.1)	16	(84.2)

Note: ADHD = Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH = methylphenidate; a = mean and standard deviation (in parentheses) are reported for continuous variables with normal distribution; median and range (in parentheses) are reported for continuous variables without normal distribution; n and percent (in parentheses) are reported for categorical variables; b = no significant difference between groups in any variable assessed.

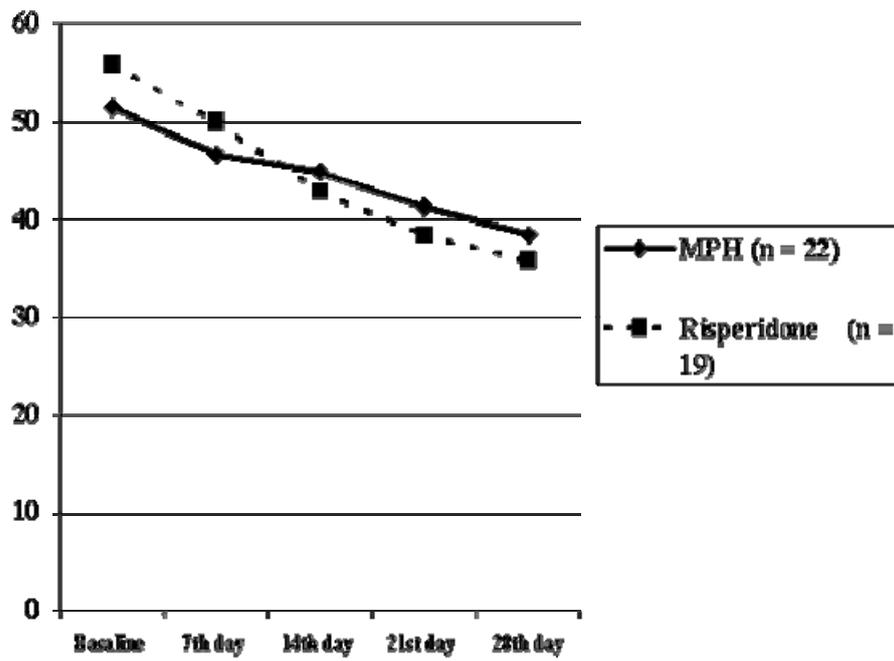
Table 2. Baseline symptomatology in both groups

	MPH		Risperidone	
Characteristics ^{a,b}	(n = 22)		(n = 19)	
Baseline T score in the attention				
problem scale – CBCL				
	83.5	(7.0)	85.7	(6.8)
Baseline score in the SNAP-IV				
(total)	51.5	(9.0)	55.8	(7.5)
	22.5	(3.5)	22.7	(3.3)
Inattention sub-scale				
	17.8	(4.1)	20.2	(4.2)
Hyperactivity sub-scale				
	11.1	(5.1)	11.7	(5.1)
ODD subscale				
Baseline score in the				
hyperactive scale – Nisonger ^c				
	19.8	(4.3)	20.5	(4.2)

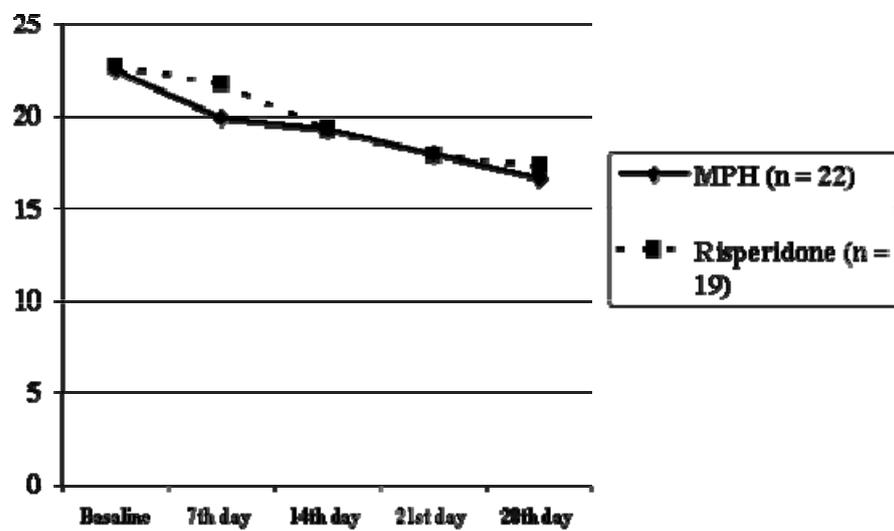
Note: MPH = methylphenidate; CBCL = Children Behavior Checklist; SNAP-IV = Swanson, Nohlan and Pelham scale; ODD= Oppositional defiant disorder; Nisonger Child Behavior Rating Form - Hyperactive Subscale; a = mean and standard deviation (in parentheses) are reported for continuous variables; b = no significant difference between groups in any variable assessed; c = only assessed in a sub-group of patients.

FIGURE 1

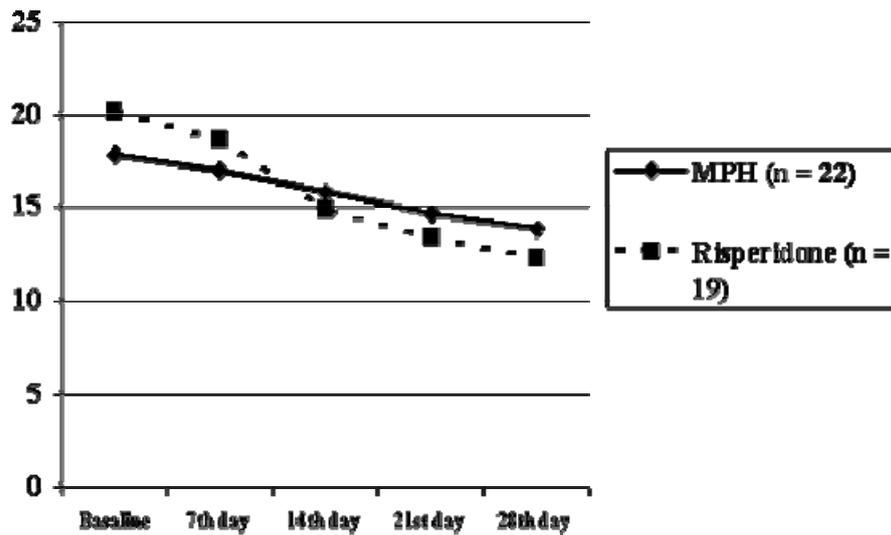
1a) SNAP-IV (total scores)



1b) SNAP-IV (inattention scores)



1c) SNAP-IV (hyperactive scores)



1d) SNAP-IV (ODD scores)

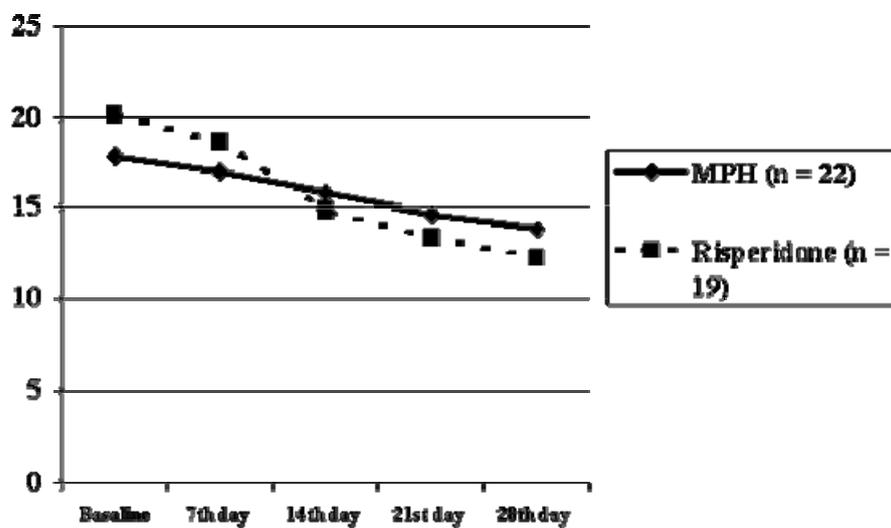


Figure 2

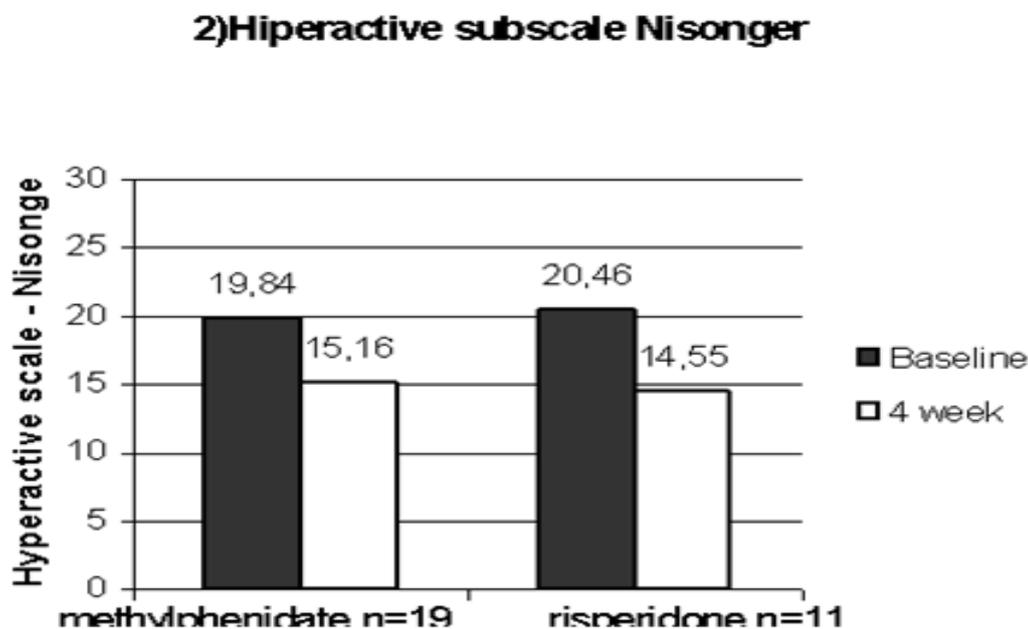


Figure 1. Mean parental scores in the Swanson, Nohlan and Pelham (SNAP-IV) sub-scales for the five days of evaluation in the group that received methylphenidate (MPH) and the group that received risperidone. Although both groups significantly decreased all parental SNAP-IV scores between baseline and end point ($p < 0.01$), no significant between group difference was detected for any SNAP-IV sub-scales at the end point.

Figure 2. Mean baseline and end point parental scores in the hyperactivity scale of the Nisonger Child Behavior Rating Form (NCBRF) in the group that received methylphenidate (MPH) and the group that received risperidone. Although both groups significantly decreased hyperactive scores at the Nisonger between baseline and end point ($p = 0.001$), no significant between group difference was detected at the end point.

APÊNDICE : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convite para juntar-se ao estudo sobre: Ensaio Clínico de Risperidona vérsus Metilfenidato no Tratamento do Transtorno de déficit de atenção hiperatividade e retardo mental moderado em crianças e adolescentes.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento sobre alguns detalhes envolvidos no mesmo. Abaixo seguem alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Em caso de quaisquer dúvidas quanto ao estudo, você poderá contatar com o Dr. Luis Augusto Rohde pelos telefones 33168413 ou 33112358.

- Qual o objetivo da pesquisa?

Muitas crianças têm problemas de atenção, ficam facilmente distraídas, inquietas, esquecem coisas que se propõem a fazer, movimentam-se constantemente e excessivamente em suas atividades, são impulsivas e se intrometem nos assuntos dos outros. Este problema de saúde mental chama-se Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Este problema pode estar presente em crianças que apresentam deficiência mental moderada, ou seja, crianças que tem um déficit intelectual. Nós fazemos parte de uma equipe de profissionais de saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que estudam estas doenças. As crianças que apresentam déficit de atenção e hiperatividade e retardo mental moderado tem indicação de uso de medicamentos, entre eles o Metilfenidato e a Risperidona tem sido largamente utilizados. O objetivo deste trabalho é avaliar qual destes dois medicamentos é mais eficaz no tratamento destas crianças.

- Quais os riscos em participar?

Tanto o Metilfenidato como a Risperidona vem sendo utilizados no tratamento de crianças com problemas mentais. Os efeitos destas medicações já são conhecidos pelos profissionais de saúde mental envolvidos no estudo. Sabe-se que os efeitos colaterais mais comuns com o uso do Metilfenidato e da Risperidona são : náuseas, sonolência ou insônia, inibição ou aumento do apetite, dores de cabeça e dores de estômago. Na presença de qualquer efeito colateral seu filho terá atendimento da equipe médica envolvida no estudo. Tanto a Risperidona como o Metilfenidato são medicamentos aprovados pelo Ministério da Saúde e, considerando o problema de seu filho(a) , uma das duas medicações seria a opção de tratamento.

O que acontecerá neste estudo?

Seu filho(a) foi escolhido(a) para participar desta pesquisa. Esta escolha ocorreu porque seu filho (a) teve o diagnóstico aqui no ambulatório do HCPA, bem como teve a indicação do uso de Metilfenidato ou Risperidona para o tratamento . Gostaríamos de convidar você e seus pais para participarem deste trabalho. Será necessário que você e seu(s) pai(s) ou responsáveis compareçam no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, zona 7, as quartas-feiras, no horário a ser estipulado por um período de 5 semanas, quando um médico de nossa equipe estará avaliando você e buscando informações sobre os sintomas que você apresenta. A seguir será fornecida uma das medicações citadas acima, bem como as orientações necessárias de uso.

Semanalmente seu filho(a) será acompanhado pelo médico.

-Que ganho você tem com este estudo?

Seu filho(a) estará sendo acompanhado de perto durante o uso do remédio, todos os benefícios do medicamento assim como possíveis efeitos colaterais serão cuidadosamente avaliados. Seu filho(a) estará recebendo gratuitamente os comprimidos do remédio neste período. Por fim, sua participação ajudará a esclarecer se a Risperidona é mais benéfica que o Metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH e deficiência mental moderada. Com isto, seu filho(a) será beneficiado, assim como outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

- Quais são meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria e os representantes das autoridades de Bio-segurança podem precisar examinar seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto os seus registros médicos serão tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetidos às autoridades de medicamentos competentes, mas você não será identificado por nome. Você poderá contar com os serviços do Hospital de Clínicas de porto Alegre, para problemas de saúde que possam surgir.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, ou retirar-se do estudo durante o mesmo, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

ACORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO:**Nome do paciente:** _____**Nome do responsável Legal do paciente:** _____**Grau de parentesco com o paciente:** _____**Médico Supervisor:** _____**Assinatura do familiar responsável pelo paciente:**

Data: __/__/__

ANEXO 1: “ Swanson, Nolah and Pelham” (SNAP – IV)

**Versão Brasileira: MTA SNAP- IV Escala de Pontuação para Pais
e Professores**

SNAP - IV Escala de avaliação para pais e professores

Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____ Escolaridade: _____

Etnia: _____

Avaliado por: _____ Especificidade da Classe: _____ Tamanho da

Classe: _____

Para cada ítem, escolha a coluna que melhor descreve o paciente

Nem um pouco um pouco bastante demais

1. Falha em prestar atenção em de-

talhes ou comete erros por falta de cuidado

em trabalhos escolares e tarefas .

2. Tem dificuldade em manter aten-

ção em tarefas ou em brincadeiras.

3. Parece não escutar quando

lhe falam diretamente.

4. Não segue instruções e falha em

terminar temas de casa, tarefas ou

obrigações.

5. Tem dificuldades para organi-

zar tarefas e atividades

6. Evita, não gosta ou reluta em

envolver-se em tarefas que exijam

esforço mental.

7. Perde coisas necessária para

suas atividades (brinquedos, li-

vros, lápis, material escolar) .

8. É distraído por estímulos

alheios à tarefa.

9. Se esquece nas atividades

diárias .

10. Agita mãos ou pés ou se

remexe na cadeira.

11. Abandona sua cadeira em

sala de aula ou em outras situa-

ções nas quais se espera que

permaneça sentado.

12. Corre ou escala em demasia

em situações nas quais isto é

inapropriado .

13. Tem dificuldade para brin-

car ou se envolver silenciosa-

mente em atividades de lazer.

14. Está a mil ou frequentemen-

te age como se estivesse a

"a todo vapor" .

15. Fala em demasia.

16. Dá respostas precipitadas

antes das perguntas serem com-

pletadas.

17. Tem dificuldade para a-

guardar sua vez.

18. Interrompe ou se mete

em assuntos dos outros

(ex: intromete-se em conver-

sas ou brincadeiras).

19. Descontrola-se.

20. Discute com adultos.

21. Ativamente desafia ou se recusa

A seguir os pedidos dos adultos ou

Regras.

22. Faz coisas que incomodam os outros

de propósito.

23. Culpa os outros pelos seus erros ou

má conduta.

24. É sensível ou facilmente incomodado

Pelos outros.

25. É raivoso ou ressentido.

26. É vingativo.

ANEXO 2. Sub-escala de Hiperatividade do “ FORMULÁRIO NISONGER PARA AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA CRIANÇA - VERSÃO DOS PAIS”.

**FORMULÁRIO NISONGER PARA AVALIAÇÃO DO
COMPORTAMENTO DA CRIANÇA – VERSÃO DOS
PAIS.**

SUB-ESCALA DE HIPERATIVIDADE.

**Nome da Criança:.....Data de
nascimento:..../..../.....**

**Nome do avaliador:.....Data da
avalição:..../..../.....**

Grau de parentesco do aavaliador com a criança:

[1] Pai/mãe [9] outro:

.....(especificar)

COMPORTAMENTO PROBLEMÁTICO:

Para cada item que descreve o comportamento da criança durante as últimas 4 semanas, por favor, faça um círculo em volta do número correspondente de:

0.....se não teve esse comportamento ou não constitui problema.

1.....se teve esse comportamento ocasionalmente ou constitui problema menor

2.....se teve esse comportamento com freqüência ou constitui algum problema

3.....se teve esse comportamento muitas vezes ou constitui grave problema

1 (9) . Tem dificuldade de concentração.....	0	1
2 3		
2 (13). Distrai-se facilmente.....	.0	1
2 3		
3 (19). Não acaba as coisas que começa.....	0	1
2 3		
4 (24). Remexe-se, agita-se ou contorce-se.....	0	1
2 3		
5 (33). É hiperativo/a não se senta quieto/a.....	0	1
2 3		
6 (35). É hiperexcitado/a exuberante.....	0	1
2 3		
7(38). Repete sem cessar o mesmo som palavra ou frase.....	0	1
1 2 3		
8 (39). É irrequieto/a com muita energia.....	0	1
2 3		

9 (46). Tem curtos períodos de atenção.....0 1

2 3

ANEXO 3. ESCALA DE PONTUAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES ESTIMULANTES.

“ Barkley´S Side Effects Rating Scale”.

ESCALA DE PONTUAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES ESTIULANTES.

Nome:

Data:

Pessoa que completou este questionário:

INSTRUÇÕES:

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

Comportamento	Ausente									Severo
Insônia ou problemas no sono	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pesadelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ficar com olhar perdido ou sonhar acordado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fala menos com os outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desinteressado nos outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Apetite diminuído	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Irritável	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dor de estômago	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dor de cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Triste/Feliz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chora fácil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ansioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Roe as unhas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Eufórico/Feliz fora do comum	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tontura	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tiques ou movimentos nervosos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

ANEXO 4. ESCALA UKU DE EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIPSICÓTICOS

“ Ugvald for Kliniske Undergelser” (UKU)”.

ESCALA UKU DE EFEITOS COLATERAIS

1. Efeitos colaterais Psíquicos

1.1 Dificuldade de Concentração.

Dificuldade na capacidade para se concentrar, para assimilar idéias ou para manter atenção.

0. Dificuldade de concentração ausente ou duvidosa.

1. O paciente tem maior dificuldade em assimilar idéias, mas não há prejuízo na vida diária

2. As dificuldades são suficientemente acentuadas para atrapalhar na vida diária

3. As dificuldades para a concentração são óbvias durante a entrevista.

1.2 Astenia/Lassidão: Aumento do cansaço.

A experiência do paciente de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.

0. Cansaço ausente ou duvidoso.

1. O paciente se cansa mais facilmente que o normal, no entanto não precisa descansar por mais tempo que o habitual durante o dia.

2. Precisa descansar agora e durante o dia devido ao cansaço.

3. Precisa descansar a maior parte do dia devido ao cansaço.

1.3 Sonolência/Sedação.

Capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseada em sinais clínicos durante a entrevista.

0. Sonolência ausente ou duvidosa.
1. Levemente sonolento, notado pela expressão facial.
2. Marcadamente sonolento. Boceja e tende a cair no sono quando há uma pausa na conversação.
3. Dificuldade em acordar o paciente e em mantê-lo acordado.

1.4 Dificuldades de Memória.

Prejuízo de memória. A aviação deve ser independente de qualquer dificuldade de Concentração.

0. Alteração de memória ausente ou duvidos.
1. Sensação subjetiva de redução leve da memória comparando com sua condição habitual, mas não interfere em seu funcionamento.
2. Falhas de memória que prejudicam o paciente ou sinais leves que são observados durante a entrevista.
3. O paciente mostra claros sinais de falta de memória durante a entrevista.

1.5 Depressão.

Inclui expressões verbais e não verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, Desamparo e até impulsos suicidas.

0. Humor neutro ou com elação.

1. O humor do paciente está um pouco mais triste ou deprimido que o habitual, mas o paciente ainda acha que vale a pena viver.
2. O humor do paciente está claramente deprimido, incluído expressões não verbais de desesperança e /ou desejo de morrer, mas não tem planos para cometer suicídio.
3. As expressões verbais e não verbais de desamparo e tristeza do paciente são grandes e/ou pode-se considerar altamente provável que ele planeje cometer suicídio.

1.6 Tensão/ Inquietação.

Incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia. (Item 2.6).

0. Tensão/inquietação ausente ou duvidosa.
1. O paciente relata que está ligeiramente tenso ou inquieto, no entanto não atrapalha seu funcionamento.
2. Tensão ou inquietação considerável, mas não é intensa ou constante o suficiente para atrapalhar a vida diária do paciente.
3. O paciente sente tensão ou inquietação intensa o suficiente para atrapalhar sua vida diária.

1.7 Aumento da duração do Sono.

Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.

- 0. Aumento da duração do sono ausente ou duvidoso.
- 1. Dorme, no máximo, duas ou três horas a mais do que o habitual.
- 2. Dorme de duas a três horas a mais do que o habitual.
- 3. Dorme mais de três horas além do habitual.

1.8 Diminuição da duração do sono.

Deve ser baseada na média de sono das três últimas noites e comparada com sono habitual antes da doença.

- 0. Diminuição de sono ausente ou duvidosa.
- 1. Dorme, no máximo, duas horas menos que o habitual.
- 2. Dorme duas a três horas menos do que o habitual.
- 3. Dorme mais de três horas que o habitual.

1.9 Atividade Onírica.

Deve ser avaliada independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.

- 0. Alteração nos sonhos ausente ou duvidosa.
- 1. Aumento discreto de sonhos, sem perturbar o sono.
- 2. Aumento de sonhos mais acentuado.
- 3. Aumento de sonhos muito acentuado.

1.10 Indiferença Emocional

Diminuição da empatia do paciente, levando à apatia.

0. Indiferença emocional ausente ou duvidosa.
1. Diminuição discreta da empatia do paciente.
2. Indiferença emocional óbvia.
3. Indiferença emocional acentuada de tal maneira que o paciente se comporta de modo apático em relação ao ambiente.

2. Efeitos colaterais Neurológicos.

2.1 Distonia

Formas atípicas de distonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, na língua e/ou no pescoço.

avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.

0. Distonia ausente ou duvidosa .
1. Espasmos leves e curtos na musculatura mandibular ou no pescoço.
2. Contrações mais acentuadas, de duração mais longa ou localização mais ampla.
3. Contrações importantes como crise oculogira ou opistótono.

2.2 Rigidez.

Aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva a movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.

0. Rigidez ausente ou duvidosa.
1. Rigidez suave no pescoço o, ombro e nas extremidades. Observando devido a resistência passiva a movimentação do cotovelo.
2. Rigidez média, observada devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.
3. Rigidez muito importante.

2.3 Hipocinesia/ Acinesia

Movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição do balanço dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).

0. Hipocinesia ausente ou duvidosa.
1. Movimentação ligeiramente reduzida, por exemplo, diminuição do balanço dos braços quando caminha ou diminuição da expressão facial.
2. Redução da mobilidade mais clara, como por exemplo caminhar lentamente.
3. Redução da mobilidade muito importante, incluindo acinesia. Por exemplo, fácies Parkinsoniana ou passos muito pequenos.

2.4 Hipercinesia.

Movimentos involuntários afetando, mais freqüentemente, a região oro-facial sob a forma de síndrome buço-língua-mastigatória. Mas, também são vistos em extremidades principalmente nos dedos e , mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas discinesias tardia e inicial.

0. Hipercinesia ausente ou duvidosa.

1. Hipercinesia discreta, apenas intermitente.
2. Hipercinesia moderada, durante a maior parte do tempo.
3. Hipercinesia grave, durante a maior parte do tempo, como por exemplo protusão da língua, abertura da boca, hipercinesia facial com ou sem movimentação de extremidades.

2.5 Tremor

Esse item inclui todo o tipo de tremor.

0. Tremor ausente ou duvidoso.
1. Tremor leve que não prejudica o paciente.
2. Tremor claro, que prejudica o paciente, com amplitude menor que 3 cm.
3. Tremor claro, com amplitude maior que 3 cm e que não pode ser controlado pelo paciente.

2.6 Acatisia.

Sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.

0. Acatisia ausente ou duvidosa.
1. Acatisia leve, o paciente permanece quieto sem esforço.
2. Acatisia moderada, o paciente pode permanecer sentado com algum esforço.
3. Quando o paciente levanta seu pé várias vezes durante a entrevista por causa da acatisia.

2.7 Convulsões Epilépticas

Apenas crises tônico-clônicas generalizadas devem ser registradas.

0. Sem convulsões nos últimos seis meses.
1. Uma convulsão nos últimos seis meses
2. Duas ou três convulsões nos últimos seis meses.
3. mais de três convulsões nos últimos seis meses.

2.8 Parestesias.

Sensações na pele de queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.

0. Parestesia ausente ou duvidosa.
1. Parestesias leves que raramente incomodam o paciente.
2. Parestesias moderadas que incomodam claramente o paciente.
3. Parestesias graves que incomodam o paciente.

3. Efeitos colaterais Autônomos.

3.1 Alteração da Acomodação Visual.

Dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos) enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal,

deve ser avaliado com o uso da lente para longe.

0. Sem dificuldade para ler um texto de jornal.
1. Consegue ler um texto de jornal, mas se cansa logo e afasta o papel para longe.
2. Não consegue ler um texto de jornal, mas ainda consegue ler letras maiores.
3. Consegue ler letras maiores, como uma manchete somente com ajuda de uma lente.

3.2 Aumento da Salivação.

Salivação aumentada sem estímulo.

0. Aumento da salivação ausente ou duvidoso.
1. Salivação aumentada, mas sem incômodo.
2. Salivação aumentada que perturba, havendo necessidade de cuspir ou engolir a saliva, sem perda involuntária de saliva pela boca.
3. Perda de saliva involuntária pela boca freqüente, talvez com alterações da fala.

3.3 Diminuição da Salivação/ Sensação de Boca Seca.

Secura na boca devido à diminuição de salivação. Pode resultar em aumento

no consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.

0. Secura da boca ausente ou duvidosa.
1. Secura da boca leve que não perturba o paciente.
2. Secura da boca leve a moderada que não perturba o paciente.
3. Secura da boca tão importante que atrapalha a vida diária do paciente.

3.4 Náuseas/ Vômitos

Este item deve basear-se nos últimos três dias.

0. Náusea ausente ou duvidosa.
1. Náusea leve.
2. Náusea importante, sem vômitos.
3. Náusea com vômitos.

3.5. Diarréia.

Aumento da freqüência ou diminuição da consistência das fezes.

0. Diarréia ausente ou duvidosa.
1. Claramente presente, mas não perturba o trabalho e outras atividades.
2. Diarréia que incomoda, com necessidade de evacuações numerosas e inconvenientes.
3. Necessidade importante ou imperativa que ameaça ou provoca incontinência, resultando em interrupção do trabalho ou outras atividades

3.6 Constipação.

Diminuição da freqüência de evacuações ou aumento da consistência das fezes.

0. Constipação ausente ou duvidosa.
1. Constipação leve, mas suportável.
2. Constipação importante que incomoda o paciente.
3. Constipação muito acentuada.

3.7 Distúrbios da Micção

Sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção, nos últimos 3 meses.

0. Distúrbio da micção ausente ou duvidosa
1. Claramente presente, mas suportável.

2. Jato fraco, com aumento considerável do tempo de micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.
3. Retenção de urina, com volume residual grande e/ou atual retenção aguda ou ameaça dela.

3.8 Poliúria/ Polidipsia.

Aumento da produção de urina resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.

0. Ausente ou duvidosa.
1. Claramente presente, sem incômodo. Noctúria de no máximo uma vez por noite.
2. Incômodo moderado, sede freqüente. Noctúria de 2 a 3 vezes por noite ou micção mais freqüente que 1 vez a cada 2 horas.
3. Incômodo importante devido à sede freqüente. Noctúria de pelo menos 4 vezes por noite ou micção uma vez por hora.

3.9 Tontura Ortostática.

Sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.

0. Ausente ou duvidosa.
1. Claramente presente, mas não requer medidas especiais.
2. Incomoda, mas pode ser neutralizada com mudança lenta da posição supina ou sentado para posição em pé.

3. Ameaça de desmaio ou episódios de desmaio apesar de mudança de decúbito com cuidados. Tendência a permanecer com tontura enquanto permanecer em pé.

3.10 Palpitações/ Taquicardia.

Palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.

0. Ausente ou duvidosa.

1. Claramente presente, sem incomodar, crises curtas, ocasionais ou constantes.

2. Incômodo freqüente ou palpitação freqüente que perturba o paciente ou atrapalha o sono, mas sem sintomas concomitantes.

3. Suspeita de taquicardia real devido à presença de sensação de fraqueza, necessidade de deitar, dispnéia, tendência para desmaiar e dor precordial.