

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO CEREBRAL AGUDO DO METILFENIDATO,
ATRAVÉS DE SPECT, EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO
MASCULINO COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

CLAUDIA MACIEL SZOBOT

PORTO ALEGRE, 2002.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO CEREBRAL AGUDO DO METILFENIDATO,
ATRAVÉS DE SPECT, EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO
MASCULINO COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

CLAUDIA MACIEL SZOBOT

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

ORIENTADOR

Prof. Dr. LUIS AUGUSTO P. ROHDE

CO-ORIENTADORES

**Prof. Dr. FLÁVIO KAPCZINSKI
Prof. Dr. MARIA ALICE PARENTE**

PORTO ALEGRE, 2002

As principais idéias da Ciência são fundamentalmente simples e devem, como regra, ser expressas em uma linguagem compreensível a todos.

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. Luis Augusto Rohde, meu orientador, pelo estímulo e pela incansável ajuda em todas as etapas deste trabalho.
- Aos co-orientadores, Dr. Flávio Kapczinski e Dra. Maria Alice Parente.
- Ao Dr. Renato Duarte Cunha, pelo seu empenho na realização dos SPECTs. Também, pela paciência em me ajudar a compreender a neuroimagem e, sobretudo, pelos dois meses que se dedicou com afinco a encontrar uma forma de adequar nossos arquivos de imagens GE ao formato do SPM-99.
- À Dra. Carla Ketzer, presença bem humorada e ativa na execução da coleta de dados.
- Ao grupo do Programa de Déficit de Atenção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODAH).
- Ao Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do HCPA, pela oportunidade e pela valorização das pesquisas em Psiquiatria Infantil.

- Ao Serviço de Medicina Nuclear do HCPA, que criou todas as facilidades para que este trabalho fosse realizado, como uma agenda própria para a marcação dos SPECTs. Várias pessoas deste Serviço precisaram alterar as suas rotinas para a adequada execução deste estudo, o que sempre foi feito com extrema simpatia.
- Ao Grupo de Sistemas do HCPA, que colaborou com o envio das imagens cerebrais para a Universidade da Pensilvânia.
- Aos meus colegas do Curso de Medicina, Departamento do Ciclo da Vida, da Universidade Luterana do Brasil, pelo incentivo e pela colaboração.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).
- Ao Laboratório Novartis.
- Aos pacientes, e seus familiares, que aceitaram participar deste estudo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

- Aos meus pais, Carlos Haine Szobot e Maria de Lourdes Maciel Szobot, por tudo. De uma forma especial, por terem me ensinado o valor da persistência.
- Às queridas amigas, Dras. Heloísa Zimmermann, Márcia F. B. e Silva, Karla S. Browers, Rachel T. Padilha e Susi Kerber, cuja amizade sobreviveu aos inúmeros compromissos desmarcados para atender às atividades do mestrado.
- A Claiton H. Bau, pela amizade e por ser um exemplo de seriedade e amor ao desenvolver as suas próprias pesquisas e exercer as suas atividades docentes no Departamento de Genética da UFRGS.
- Á Ana Flávia B. S. Lima, pela constante amizade e pela ajuda em várias etapas desta pesquisa.
- A Jacques J. Zimmermann, meu namorado, pela ajuda em questões científicas, como leitura crítica dos *papers* e pelo “socorro”, várias vezes, em assuntos de informática. Mas, principalmente, por ter tornado muito melhores estes trabalhosos últimos meses.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. BASE CONCEITUAL.....	11
2.1 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).....	11
2.1.1 Diagnóstico e Quadro Clínico	12
2.1.2 Base Neurobiológica	15
2.1.3 Tratamento	20
2.2 Neuroimagem.....	21
2.2.1 Exames.....	22
2.2.2 Radiofármacos em Neuroimagem	24
2.2.3 Métodos de Análise de Neuroimagem	25
2.2.4 O Impacto de Desenvolvimento na Neuroimagem	27
2.2.5 Neuroimagem e TDAH	28
2.2.6 Neuroimagem, TDAH e Metilfenidato	33
2.2.7 Conclusões sobre Neuroimagem em TDAH	35
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	38
4.1 Objetivo Geral	38
4.2 Objetivos Específicos	38
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS ...	40
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
7. ARTIGO PRINCIPAL PORTUGUÊS.....	
8. ARTIGO PRINCIPAL INGLÊS.....	79

ANEXOS:

1. ARTIGO COMPLEMENTAR PORTUGUÊS.....	106
2. ARTIGO COMPLEMENTAR INGLÊS.....	128
3. CRITÉRIOS DSM-IV.....	150
4. ARTIGO DE REVISÃO EM NEUROIMAGEM	152
5. TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO.....	156

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por sintomas intensos de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3-6% em crianças em idade escolar (ROHDE e cols., 1999). Estudos têm demonstrado que crianças com essa síndrome apresentam um risco aumentado de desenvolverem outras doenças psiquiátricas na infância, adolescência e idade adulta, como comportamento anti-social, problemas com uso de drogas lícitas e ilícitas e transtornos de humor e de ansiedade (BIEDERMAN e cols., 1996).

Embora a base neurobiológica do TDAH seja fortemente sugerida por vários estudos (JENSEN, 2000) e a efetividade do metilfenidato (MFD) também esteja claramente demonstrada por um número significativo de ensaios clínicos controlados (SPENCER e cols., 1996), uma quantidade menor de investigações tem sido realizada buscando desvendar aspectos neurobiológicos associados à ação do MFD neste transtorno.

O presente trabalho visa o estudo do metabolismo cerebral (avaliado indiretamente pela perfusão cerebral regional) após administração aguda de MFD em crianças e adolescentes com TDAH através de neuroimagem funcional (Tomografia por Emissão de Fótons Únicos - SPECT). Em primeiro lugar, revisa-se objetivamente os aspectos mais

relevantes do quadro conceitual do problema de pesquisa. Em seguida, apresenta-se o artigo principal que aborda diretamente a questão de pesquisa. Por fim, é apresentado nos anexos (Anexos 1 e 2) um artigo complementar, descrevendo os resultados, em termos de resposta ao fármaco, do ensaio clínico randomizado que serviu de estrutura para que o efeito do MFD no metabolismo cerebral pudesse ser avaliado de forma metodologicamente adequada.

2. BASE CONCEITUAL

2.1. Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade

As primeiras referências aos transtornos hipercinéticos na literatura médica apareceram no século XIX. Entretanto, a sua nomenclatura vem sofrendo alterações contínuas. Na década de 40, surgiu a designação Lesão Cerebral Mínima que, já em 1962, foi modificada para Disfunção Cerebral Mínima, reconhecendo-se que as alterações características da síndrome relacionam-se mais a disfunções em vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas (BARBOSA, 1995). Os sistemas classificatórios modernos utilizados em psiquiatria, Código Internacional de Doenças, CID-10, (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993) e Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-IV, (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, -APA- 1994) apresentam mais similaridades do que diferenças nas diretrizes diagnósticas para o transtorno, embora utilizem nomenclaturas diferentes (Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade no DSM-IV e Transtornos Hipercinéticos na CID-10).

2.1.1. Diagnóstico e quadro clínico

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico, baseando-se em critérios operacionais clínicos claros e bem definidos, provenientes de sistemas classificatórios como o DSM-IV (vide Anexo 3), ou a CID-10. Em pesquisa no nosso meio, ROHDE (2001) encontrou indicativos da adequação dos critérios propostos pelo DSM-IV, reforçando a aplicabilidade dos mesmos na nossa cultura.

De acordo com o DSM-IV, a tríade sintomatológica clássica da síndrome caracteriza-se por **desatenção, hiperatividade e impulsividade**. Independentemente do sistema classificatório utilizado, as crianças com TDAH são facilmente reconhecidas em clínicas, em escolas e em casa. A desatenção pode ser identificada pelos seguintes sintomas: dificuldade de prestar atenção a detalhes ou errar por descuido em atividades escolares e de trabalho; dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parecer não escutar quando lhe dirigem a palavra; não seguir instruções e não terminar tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar, ou relutar em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante; perder coisas necessárias para tarefas ou atividades; ser facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa e apresentar esquecimentos em atividades diárias. A hiperatividade se caracteriza pela presença freqüente das seguintes características: agitar as mãos ou os pés ou se remexer na cadeira; abandonar sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; correr ou escalar em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado; pela dificuldade em brincar ou envolver-se silenciosamente em atividades de

lazer; estar freqüentemente “a mil” ou muitas vezes agir como se estivesse “a todo o vapor”; falar em demasia. Os sintomas de impulsividade são: freqüentemente dar respostas precipitadas antes das perguntas terem sido concluídas; com freqüência ter dificuldade em esperar a sua vez e freqüentemente interromper ou se meter em assuntos de outros (APA, 1994).

É importante salientar que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade, como sintoma isolado, podem resultar de muitos problemas na vida de relação das crianças (com os pais e/ou colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou mesmo estarem associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança. Alguns indicativos da presença deste transtorno são: a) duração dos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Normalmente, as crianças com TDAH apresentam uma história de vida, desde a idade pré-escolar, com a presença de sintomas, ou, pelo menos, um período de vários meses de sintomatologia intensa. A presença de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade por curtos períodos (dois a três meses) que se iniciam claramente após um desencadeante psicossocial (por exemplo, separação dos pais) deve alertar o clínico para a possibilidade de que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade sejam mais sintomas do que parte de um quadro de TDAH; b) freqüência e intensidade dos sintomas. Para o diagnóstico de TDAH, é fundamental que pelo menos seis dos sintomas de desatenção e/ou seis dos sintomas de hiperatividade/impulsividade descritos acima estejam presentes freqüentemente (cada um dos sintomas) na vida da criança; c) persistência dos sintomas em vários locais e ao longo do tempo. Os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade precisam ocorrer

em vários ambientes da vida da criança (por exemplo, escola e casa) e manterem-se constantes ao longo do período avaliado. Sintomas que ocorrem apenas em casa ou somente na escola devem alertar o clínico para a possibilidade de que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade possam ser apenas sintomas de uma situação familiar caótica ou de um sistema de ensino inadequado. Da mesma forma, flutuações de sintomatologia com períodos assintomáticos não são características do TDAH; d) prejuízo clinicamente significativo na vida da criança. Sintomas de hiperatividade ou impulsividade sem prejuízo na vida da criança podem traduzir muito mais estilos de funcionamento ou temperamento do que um transtorno psiquiátrico; e) diagnóstico diferencial com outros transtornos psiquiátricos. Para o diagnóstico de TDAH, é necessária uma avaliação cuidadosa de cada sintoma e não somente a listagem de sintomas. Por exemplo, uma criança pode ter dificuldade de seguir instruções por um comportamento de oposição e desafio aos pais e professores, caracterizando muito mais um sintoma de transtorno opositor desafiante do que de TDAH. Ou seja, é necessário verificar se o sintoma supostamente presente correlaciona-se com o constructo básico do TDAH, qual seja, déficit de atenção e/ou dificuldade de controle inibitório (APA, 1994).

A apresentação clínica pode variar de acordo com o estágio do desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais frequentes em pré-escolares com TDAH do que sintomas de desatenção. Como uma atividade mais intensa é característica de pré-escolares, o diagnóstico de TDAH deve ser feito com muita cautela antes dos seis anos de vida. É por isto, entre outras razões, que o conhecimento de desenvolvimento normal de crianças é fundamental para a avaliação de psicopatologia nesta faixa etária. A literatura indica que os sintomas de hiperatividade diminuem na

adolescência, restando, de forma mais acentuada, os sintomas de desatenção e de impulsividade (AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY, - AACAP-1997).

2.1.2. Base neurobiológica

A idéia de que os sintomas do TDAH são originados por algumas disfunções no funcionamento cerebral é amplamente aceita na literatura. Porém, os mecanismos exatos envolvidos na neurobiologia deste transtorno ainda não estão esclarecidos (SAGVOLDEN e SERGEANT, 1998; TANNOCK, 1998). A variação nas manifestações clínicas do TDAH certamente reflete uma grande complexidade dos processos biológicos implicados na origem dos sintomas, supondo-se que alterações em diferentes sistemas de neurotransmissores devam estar envolvidas. Embora os resultados ainda não sejam definitivos, uma série de estudos de neuroimagem, neuropsicologia e bioquímica corroboram essa idéia (FARAONE e cols., 1998).

Diferentes teorias já foram propostas para explicar a patofisiologia do TDAH. Uma das primeiras foi a da disfunção fronto-límbica, onde um fraco controle inibitório da região cortical frontal sobre as funções límbicas originaria os sintomas deste transtorno (SATTEFIELD e DAWSON, 1971). Esta hipótese foi posteriormente testada e modificada por uma série de investigações. Dados de estudos neuropsicológicos mostraram que crianças com TDAH têm um desempenho prejudicado em funções cognitivas e executivas, como atenção, percepção, planejamento e organização, além de falhas na

inibição comportamental, processos claramente relacionados ao lobo frontal e áreas subcorticais (SWANSON e cols., 1998; TANNOCK, 1998). O envolvimento de circuitos fronto-subcorticais na fisiopatologia do TDAH também foi sugerido pelos estudos de neuroimagem que serão revisados no item 2.2.5. Embora haja pouca dúvida sobre a participação destes circuitos na neurobiologia do TDAH, a localização neuroanatômica dos déficits relacionados a este transtorno ainda é controversa. Estudos adicionais são necessários para determinar exatamente quais anormalidades anatômicas têm seqüelas funcionais, e qual a relação destas com os sintomas do TDAH (TANNOCK, 1998).

As primeiras teorias bioquímicas propostas para explicar o TDAH foram baseadas nas catecolaminas, visto que as regiões implicadas na sua fisiopatologia são primariamente innervadas por estes neurotransmissores (FARAONE e cols., 1998; SWANSON e cols., 1998). Evidências farmacológicas e de estudos com animais favoreceram inicialmente a teoria dopaminérgica do TDAH, onde um déficit de dopamina nas regiões corticais e do striatum seria responsável pela manifestação dos sintomas deste transtorno (LEVY, 1991). O principal suporte para a idéia de hipofunção dopaminérgica surgiu da observação de que o metilfenidato aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica em regiões bem específicas, como o striatum (VAIDYA e cols., 1998). Porém, o envolvimento deste sistema no TDAH parece ser mais complexo. Estudos com animais mostraram que a falta do transportador e dos receptores D1 e D3 de dopamina aumentam a atividade motora, enquanto que a falta dos receptores D2 e D4 reduzem esta atividade. Além disto, os efeitos pré e pós-sinápticos dos estimulantes parecem ser diferentes conforme a região dopaminérgica considerada (SWANSON e cols., 1998). CASTELLANOS (1997) propôs um modelo mais refinado para o envolvimento da dopamina no TDAH. De acordo com este

autor, as rotas dopaminérgicas mesocortical (área tegmental ventral e córtex frontal) e nigrostriatal (*substantia nigra e striatum*) estariam implicadas; uma hipofunção nas áreas corticais seria responsável por déficits cognitivos e em funções executivas, enquanto que um excesso de dopamina em áreas striatais resultaria nos sintomas de hiperatividade e impulsividade. A ação dos estimulantes seria, então, diferenciada em cada uma destas regiões.

Embora as hipóteses dopaminérgicas tenham prevalecido inicialmente, a contribuição de mecanismos noradrenérgicos na patofisiologia do TDAH também parece ser substancial. Os circuitos fronto-subcorticais possivelmente implicados no TDAH são ricos tanto em dopamina como em noradrenalina (FARAONE e cols., 1998). Algumas regiões cerebrais primariamente moduladas por redes noradrenérgicas, como o locus coeruleus e a região parietal, parecem estar envolvidas em processos de atenção seletiva (ARNSTEN e cols., 1996; PLISZKA e cols., 1996). Além disso, a eficácia clínica dos estimulantes provavelmente depende de alterações em funções dopaminérgicas e noradrenérgicas (SEEMAN e MADRAS, 1998). Outros fármacos psicoativos eficazes no tratamento do TDAH têm comprovada ação noradrenérgica, como antidepressivos tricíclicos (imipramina), agonistas de receptores do tipo α_2 (clonidina, guanfacina) e inibidores do transportador de noradrenalina (tomoxetina) (BIEDERMAN e SPENCER, 1999). Um modelo interessante para o envolvimento de circuitos noradrenérgicos no TDAH foi proposto por PLISZKA e cols., (1996). De acordo com estes pesquisadores, alguns dos sintomas do TDAH teriam origem em um excesso de noradrenalina no *locus coeruleus*, que alteraria funções cognitivas e relacionadas com a atenção. Um excesso de

noradrenalina nesta região também seria responsável por uma diminuição da inibição comportamental, através de “*inputs*” noradrenérgicos aumentados na região cortical. Estas disfunções noradrenérgicas interfeririam ainda com a transmissão dopaminérgica em outras áreas do cérebro.

Embora os dados destas investigações ainda não sejam definitivos, eles são consistentes com a idéia de que alterações dopaminérgicas e noradrenérgicas têm um papel importante na fisiopatologia do TDAH. Diversos estudos já tentaram integrar todos estes achados em uma teoria unificada, capaz de explicar de forma mais completa a fisiopatologia deste transtorno. Uma das teorias mais aceitas é a proposta por BARKLEY (1997), em que o déficit central no TDAH seria uma falha da inibição comportamental, e, conseqüentemente, nas demais funções executivas. Esta falha causaria os sintomas vistos nos pacientes, como hiperatividade, desatenção, distração e impulsividade. Dois sistemas neuroanatômicos distintos, o anterior e o posterior, poderiam estar envolvidos na origem e manutenção do TDAH. O sistema anterior, primariamente influenciado por dopamina, envolveria principalmente áreas corticais frontais. Já o sistema posterior, modulado por redes noradrenérgicas, incluiria áreas como a região parietal e o locus coeruleus. Esta teoria, embora provavelmente não definitiva, conseguiu estabelecer uma relação mais clara entre mecanismos dopaminérgicos e noradrenérgicos, sugerindo uma possível base neurobiológica para o TDAH.

Conforme revisado por ROMAN (2001), acredita-se haver uma base genética para a suscetibilidade ao TDAH, sobretudo às alterações nas vias dopaminérgica e noradrenérgica. Esta autora analisou, no nosso meio, genes candidatos ao TDAH, reforçando a possível

associação entre o gene DBH (responsável pela síntese da enzima Dopamina-Beta-Hidroxilase) e suscetibilidade ao TDAH.

Estudos mais recentes vêm sugerindo que o sistema serotoninérgico também pode ser importante na fisiopatologia deste transtorno. A hipótese de um envolvimento da serotonina no TDAH surgiu a partir de evidências que indicam um papel crucial deste neurotransmissor em patologias que também são caracterizadas por déficits na inibição comportamental, como o abuso de álcool, a personalidade anti-social e o transtorno de conduta. Um estudo com ratos “*knockout*” para o gene do transportador de dopamina, ou ratos DAT-KO, mostrou que a intensa hiperatividade motora apresentada por estes animais pôde ser revertida tanto com a administração de psicoestimulantes como de agentes serotoninérgicos, sem alteração nos níveis extracelulares de dopamina, diferente do que ocorreu com a linhagem selvagem. Estes achados sugerem que, em humanos, o psicoestimulante pode ter outros sítios de ação, além do transportador de dopamina (DAT), no controle dos sintomas do TDAH, e que a hiperatividade seja mediada pela serotonina em algumas formas do transtorno. Ainda, outros estudos mostraram que uma interação considerável parece existir entre o sistema dopaminérgico e serotoninérgico. De acordo com estas investigações, a serotonina regularia a liberação da dopamina em algumas áreas, assim influenciando os comportamentos mediados por este neurotransmissor. É possível que um balanço entre esses dois sistemas atue no funcionamento normal das crianças e que alterações neste balanço sejam importantes na manifestação de alguns dos sintomas do TDAH. Todas estas questões podem representar novas perspectivas para o estudo e o entendimento da neurobiologia do TDAH (revisão em QUIST e KENNEDY, 2001).

2.1.3. Tratamento

Embora o tratamento do TDAH envolva uma abordagem múltipla, a psicofarmacoterapia tem papel fundamental no manejo dos sintomas centrais do transtorno. A literatura claramente apresenta os estimulantes como as medicações de primeira escolha para o TDAH (GREENHILL, 1999), existindo mais de 150 estudos controlados (destes mais de 100 com amostras de crianças e adolescentes) demonstrando a sua efetividade à curto prazo no transtorno. Cerca de 70% dos pacientes têm respostas robustas aos psicoestimulantes e os toleram bem (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001; SPENCER e cols., 1996). Recentemente, o National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) estendeu a eficácia, já demonstrada à curto prazo, para 14 meses (THE MTA COOPERATIVE GROUP, 1999). Em alguns países, como nos Estados Unidos (EUA), o psicoestimulante mais prescrito é o MFD (ZARIN e cols., 1998), sendo, também, o único disponível no Brasil. Os estudos sugerem que todos os estimulantes melhoram os sintomas básicos do transtorno igualmente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001).

Acredita-se que o MFD exerça o seu efeito terapêutico no TDAH bloqueando os transportadores de dopamina localizados principalmente no striatum, assim aumentando a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica (SCHWERI e cols., 1985). Contudo, conforme mencionado, estudos recentes referem uma ação terapêutica dos psicoestimulantes sobre o comportamento hiperativo em ratos desprovidos de transportadores de dopamina (GAINETDINOV, 1999; revisão em QUIST e KENNEDY,

2001), indicando que estes fármacos também atuam em outros sistemas de neurotransmissores.

O MFD é rapidamente absorvido após a administração oral e atinge o pico plasmático em aproximadamente 2 horas. A meia-vida plasmática é de 1-3 horas e as concentrações no SNC excedem às plasmáticas. O metabolismo é hepático e a excreção é urinária. Em função do breve tempo de ação, a medicação deve ser ingerida de 2 a 3 vezes ao dia, em geral pela manhã e almoço (eventualmente uma menor dose ao redor das 17hs) (HOFFMAN e LEFKOWITZ, 1995). Os principais efeitos colaterais são insônia, dor abdominal, cefaléia, tiques, nervosismo e anorexia. A dose terapêutica situa-se entre 0.3-1.0mg/quilograma/dia, equivalendo normalmente a doses entre 20 a 60 mg/dia (AACAP, 2001).

2.2. Neuroimagem

Em Psiquiatria, a Neuroimagem (NI) auxilia no diagnóstico diferencial de algumas doenças e, sobretudo, é empregada em pesquisas científicas. No TDAH, os exames de NI devem ficar restritos a situações de pesquisa, não tendo, até o momento, qualquer função clínico-diagnóstica (AACAP, 1997). Os exames de NI podem ser classificados em funcionais e estruturais. Há, também, diferentes possibilidades de radiofármaco e de métodos de análise de imagens. No presente trabalho, será dada maior ênfase ao SPECT, radiofármaco Tecnécio 99 metaestável- etil-cisteinato-dímero (^{99m}TC -ECD) e “*software*” Statistical Parametric Map 99 (SPM99), por terem sido os sistemas aqui utilizados.

2.2.1. Exames

Os principais métodos de NI funcional são a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e a Tomografia por Emissão de Fótons Únicos (SPECT) (para uma revisão, ver COSTA e cols., 2001). A instrumentação (câmara) utilizada é apenas receptora da informação, sendo necessário administrar aos pacientes um radiofármaco marcado, quer com emissor de pósitrons, no PET, quer com emissor de fóton simples, no SPECT. Estes exames permitem inferências sobre o funcionamento cerebral, em termos de fluxo sanguíneo, metabolismo, composição química e densidade dos receptores (TAMMINGA, 1997). Uma das limitações do PET e do SPECT é a exposição radioativa, dificultando a inclusão de crianças normais nos protocolos de pesquisa. Salienta-se, no entanto, que os estudos mais expressivos de NI no TDAH utilizam estas técnicas.

O PET, comparado ao SPECT, é mais oneroso e de uso mais restrito em crianças, pois proporciona maior exposição à radiação. Os radioisótopos emissores de pósitrons têm uma meia-vida radioativa muito curta e são de produção cara e restrita. O PET avalia o metabolismo cerebral a partir de glicose marcada (COSTA e cols., 2001).

O SPECT permite uma inferência do metabolismo cerebral, onde quanto maior a perfusão observada, maior o metabolismo. Esta técnica permite a quantificação do fluxo cerebral regional e o cálculo do potencial de ligação a receptores neuronais (COSTA e

cols., 2001). A melhoria da qualidade das câmaras gama e o desenvolvimento de novos radiofármacos têm levado a um crescente interesse no SPECT.

Há também a Ressonância Magnética Funcional (RMf), que difere do PET e do SPECT por não ser invasiva, não requerendo radiofármaco. O princípio da RMf é a oxigenação sanguínea (OGAWA, 1990), observando-se variações no sinal captado de acordo com o grau de oxigenação cerebral. Como não envolve radiação, a sua prática permite a inclusão de crianças mais jovens e também a maior aprovação das pesquisas pelos comitês de ética e por familiares.

Os principais métodos de Neuroimagem estrutural são a Tomografia Computadorizada de Encéfalo (TC) e a Ressonância Magnética (RM). A TC analisa a estrutura cerebral e não apresenta aplicabilidade nas pesquisas sobre o TDAH (YOUNG e cols., 1996). A Ressonância Magnética (RM), técnica que não utiliza radiação, também permite avaliar a estrutura cerebral, porém com maior precisão do que a TC. Através deste método, pode-se detectar alterações morfológicas e analisar estruturas mais profundas, de difícil avaliação pela TC, como os núcleos da base e o cerebelo. As pesquisas com RM e RMf têm contribuído para o conhecimento da base neurobiológica do TDAH (ver item 2.2.5).

2.2.2. Radiofármacos em Neuroimagem

O PET e SPECT requerem radiofármacos que marcarão a atividade cerebral, ou a ligação a receptores neuronais, que posteriormente será quantificada através de diferentes técnicas. Há vários complexos de “radioisótopo-carreador” utilizados nos exames de neuroimagem.

No caso do SPECT, um dos radioisótopos mais empregados é o Tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc), devido à facilidade de sua produção e meia-vida relativamente curta (6.02 horas). Este radioisótopo é ligado a um carreador, formando o *radiotracer*. Um dos traçadores mais utilizados para SPECT cerebral é o etil-cisteinato-dímero (ECD). Esta substância apresenta boa captação em tecido cerebral e uma retenção prolongada. O ^{99m}Tc -ECD é injetado endovenosamente, atravessa a barreira hemato-encefálica, reage com uma enzima que hidrolisa seus dois grupos de ésteres e converte-se em uma substância hidrossolúvel, assim ficando, conseqüentemente, retido no interior dos neurônios por um tempo prolongado (BRAMATI, 1997). Existem outros carreadores disponíveis para avaliar a perfusão cerebral, como o hexametil propilene amina oxima (HMPAO), e outros radioisótopos, como o ^{127}Xe , ^{133}Xe e ^{123}I . Salienta-se que o ECD, bem como as demais substâncias mencionadas, não é específico para nenhum sistema de neurotransmissores em especial (COSTA e cols., 2001).

Em contrapartida, há radiofármacos altamente específicos, como o ^{99m}Tc -TRODAT – 1, específico para o transportador da dopamina (DAT). Assim, um estudo de SPECT com

este marcador permite avaliar o grau de ocupação do DAT. Neste mesmo sentido, pode-se avaliar a integridade pré-sináptica do sistema dopaminérgico através do marcador [^{18}F]DOPA, que mede a atividade da enzima dopa-decarboxilase. No TDAH, tem sido crescente o número de estudos NI funcional com estes marcadores (ver item 2.2.5 e 2.2.6).

2.2.3. Métodos de análise de imagens cerebrais

Há diferentes técnicas de analisar as imagens derivadas dos exames de NI, repercutindo na complexidade do estudo e na sua aplicabilidade externa.

O método baseado na delimitação das Regiões de Interesse (**RÓIs**) designa previamente certas áreas cerebrais onde as contagens serão realizadas. Uma das limitações desta técnica é justamente o direcionamento prévio das áreas cerebrais a serem analisadas, o que nem sempre é vantajoso. As RÓIs têm, em geral, área de 5x5 pixels (39 mm²) e são inseridas aproximadamente no centro da estrutura anatômica selecionada. Uma das conseqüências deste sistema é a grande perda de massa cerebral, pois o método realiza contagem apenas dentro das RÓIs, as quais podem ser marcadas manualmente, com base em atlas ou “*template*”, ou por software. Quando marcadas manualmente, mesmo que por mais de um radiologista, limita-se a replicabilidade do estudo. O “*template*” oferece um molde de regiões de interesse, em uma tentativa de padronizar as medidas. É comum que o serviço onde a pesquisa está sendo conduzida construa o seu próprio “*template*”. No nosso meio, podemos citar o “*template*” desenvolvido por BRAMATI (1997), que permite a medida do metabolismo em quadrantes, gânglios da base e fatias de córtex. BARON

(2001), por exemplo, avaliou diferenças de efeito agudo sobre a perfusão regional cerebral entre neurolépticos convencionais (haloperidol) e de nova geração (olanzapina) em portadores de esquizofrenia, utilizando o “*template*” desenvolvido por BRAMATI (1997). No entanto, a grande variedade de “*templates*” nos diversos trabalhos dificulta a replicabilidade dos vários achados.

Recentemente, surgiram métodos automáticos de análise das imagens, que permitem a quantificação de anormalidades em exames radiológicos em nível do “*voxel*”. O método de análise “*voxel-a-voxel*” mais empregado é o “Statistical Parametric Mapping (SPM)”, utilizado há mais de uma década em pesquisas internacionais. As imagens de um grupo de sujeitos são transformadas espacialmente e posicionadas no atlas estereotáxico de Talairach & Tournoux, para que cada “*voxel*” tenha o mesmo valor fixo de coordenadas nos eixos x, y e z. Com isto, a intensidade de sinal em cada um dos “*voxels*” passa a ser uma variável independente, podendo ser comparada, por exemplo, através de teste T de Student. As múltiplas comparações produzem um mapa cerebral que contém o valor do teste estatístico para cada “*voxel*” e a sua localização no cérebro através do atlas. Uma das vantagens do SPM, além da replicabilidade do estudo, é a análise “*voxel-a-voxel*”, com a possibilidade de correção estatística para comparações múltiplas (FRISTON e cols., 1995). Apesar de amplamente utilizado em adultos, é empregado em menor escala em crianças e adolescentes, pois utiliza um modelo de adulto para a normalização das imagens de crianças. Um estudo recente avaliou se “*templates*” adultos podem ser satisfatoriamente utilizados para imagens de crianças. Neste estudo, constatou-se que os erros após normalização são maiores nas crianças, mas num nível que não produz artefatos na análise do SPM (MUZIK e cols., 2000).

2.2.4. O impacto do desenvolvimento na neuroimagem

Uma das questões ao se considerar a NI funcional na infância é qual é o seu padrão normal ao longo do desenvolvimento. Em função das limitações éticas, estes dados são escassos e retrospectivos, obtidos a partir de crianças com indicação clínica de exame de NI ou, eventualmente, a partir de controles nos estudos de caso-controle.

CHUGANI (1987), através de PET, analisou retrospectivamente imagens cerebrais de 29 pacientes com 5 dias a 15 anos. Estes sujeitos haviam apresentado, em sua maioria, acometimento neurológico transitório, como convulsão, mas apresentavam marcos do desenvolvimento normais no seguimento realizado. A atividade cerebral ao redor de 8-12 meses equiparou-se à vista em adultos jovens. Aos 24 meses, iniciou-se um aumento gradativo do metabolismo e, ao redor dos 3-4 anos, o metabolismo medido excedeu o valor dos adultos. Este padrão se manteve até os 9 anos, quando diminuiu, readquirindo o padrão adulto no final da segunda década. As diferenças entre 0-1 ano e 3-8 anos ocorreram em todas as regiões cerebrais, exceto no caudato, núcleo lenticular, cerebelo e tronco cerebral. As imagens aos 3-8 anos e 9-15 anos foram significativamente diferentes das imagens em adultos, exceto para o tronco cerebral e cerebelo, que apresentaram imagens diferentes apenas no grupo dos 3 – 8 anos de idade. ZAMETKIN (1993) comparou o metabolismo cerebral, através de PET, de adolescentes com e sem TDAH. O metabolismo cerebral global foi maior (18%) em adolescentes normais (12-17 anos) do que o padrão já conhecido para adultos. Este achado está em concordância com o demonstrado por CHUGANI (1987).

Outro trabalho com SPECT em 42 pacientes saudáveis também encontrou menor metabolismo cerebral ao nascimento, com aumento progressivo do mesmo até que, aos 5-6 anos, o metabolismo superou os valores de adultos. Posteriormente, ocorreu redução gradativa do metabolismo até os 15-19 anos, quando então adquiriu o padrão adulto (CHIRON e cols., 1992).

Estudando o SPECT de 30 bebês logo após o nascimento, RUBINSTEIN (1985) encontrou maior fluxo no tálamo e menor atividade nas áreas parietal e occipital. Com algumas semanas de vida, já existia acentuada atividade no tálamo e no córtex parietal, importante função occipital e, no entanto, pouca visualização frontal. A área frontal foi, gradativamente, apresentando maior perfusão e, aos 6 meses, evidenciou-se uma predominância cortical, com aumento relevante da atividade frontal. Com 1 ano de idade, observou-se atividade relevante em todas áreas corticais. Assim, observa-se uma correlação entre o amadurecimento cerebral, evidenciado pelas imagens funcionais, e o padrão normal de desenvolvimento infantil. Nos bebês, há um predomínio de reflexos e automatismos nos dois primeiros meses de vida, que são mediados pelo tálamo, região que, nesta época, apresenta intensa atividade cerebral. A primeira possível função frontal do bebê, o sorriso social, ocorre com 2-3 meses, justamente quando começa a melhor visualização frontal.

2.2.5. Neuroimagem e TDAH

Um dos primeiros estudos com crianças e TDAH encontrou hipoperfusão na região central dos lobos frontais nos 11 casos avaliados e, em menor proporção, hipoperfusão no

caudato e hiperperfusão occipital. Após o uso de metilfenidato, houve um aumento no fluxo nas regiões centrais, incluindo gânglios da base e mesencéfalo (LOU e cols., 1984). Com metodologia semelhante e ampliação da amostra, encontrou-se hipoperfusão bilateral no estriatum (LOU e cols., 1989). Salienta-se, porém, que limitações metodológicas são relevantes nestes dois estudos. SIEG (1995), através de SPECT em crianças com TDAH, observou uma assimetria na região frontal e temporal, com redução do fluxo frontal e parietal, à esquerda, sendo que a diminuição perfusional foi mais acentuada no lobo frontal. Limitações metodológicas são também relevantes, como, por exemplo, inclusão de pacientes com retardo mental, que podem apresentar diferença nas contagens nas ROIs já que esta condição também apresenta diferente função neuronal. Outro estudo, com rigoroso controle das comorbidades psiquiátricas e neurológicas, constatou uma redução significativa do metabolismo cerebral, principalmente na região frontal anterior esquerda, inversamente proporcional à severidade dos sintomas do TDAH (ZAMETKIN e cols., 1993). O lobo frontal também se mostrou alterado em crianças com TDAH avaliadas através do Eletroencefalograma Quantitativo. Com 407 crianças com TDAH pareadas com controles, os casos apresentaram maior atividade teta e/ou alfa nas áreas frontais, com frequência alfa média normal. Esses resultados diferenciaram casos de controles com uma especificidade de 88% e sensibilidade de 93,7% (CHABOT e SERFONTEIN, 1996). Avaliando adultos com TDAH através de PET e teste de desafio, ZAMETKIN (1990), encontrou menor metabolismo global e na região frontal.

Os estudos com análise morfológica das imagens também têm contribuído à compreensão do substrato neurobiológico deste transtorno. Há relato de alterações, detectadas através de RM, condizentes com a disfunção pré-frontal–estriatal direita, com

perda da assimetria normal do caudato, menor globo pálido direito, menor região frontal anterior direita, menor cerebelo e reversão da assimetria normal nos ventrículos laterais (CASTELLANOS e cols., 1996). FILIPEK e cols., (1997) encontraram menor volume tanto no caudato (com assimetria reversa), como também na região frontal ântero-superior direita, ântero-inferior bilateralmente e parieto-occipital bilateralmente, confirmando achados anteriores de HYND e cols., (1993). Porém, há relato de aumento do caudato direito, com conseqüente maior volume total do caudato em crianças com TDAH (CASTELLANOS e cols., 1994). Recentemente, encontrou-se assimetria reversa do caudato, menor volume na cabeça do caudato esquerdo e menor volume de substância branca no lobo frontal direito, observando-se que quanto menor a cabeça do caudato esquerdo, maior a gravidade dos sintomas de externalização do TDAH (SEMRUD-CLICKMAN e cols., 2000). O globo pálido mostrou-se alterado em pesquisas morfológicas, sendo possivelmente menor à esquerda (HYND e cols., 1993; AYLWARD e cols., 1996). Quanto ao corpo caloso, apresentou um volume menor em crianças com TDAH, alteração não encontrada nas crianças com Gilles de la Tourette (BAUNGARDNER e cols., 1996). O cerebelo parece estar envolvido, sugerindo-se uma disfunção no circuito cerebelo-tálamo-pré-frontal como predispondo aos déficits no controle motor, inibição e função executiva vistos no TDAH (BERQUIN e cols., 1998).

Nos últimos anos, desenvolveram-se novas técnicas para a análise da função cerebral. Radiofármacos mais específicos para a função dopaminérgica, como para o transportador de dopamina (DAT) na fenda sináptica ($[^{99m}\text{Tc}]$ TRODAT-1) e o radiofármaco para a ação da enzima dopa decarboxilase ($[^{18}\text{F}]$ DOPA) foram desenvolvidos. Quanto maior a ocupação dos sítios de DAT pelo radiofármaco $[^{99m}\text{Tc}]$ TRODAT-1, menor a atividade

dopaminérgica e quanto maior o acúmulo de [^{18}F] DOPA na fenda, maior a síntese de dopamina. Há, por exemplo, uma maior ligação específica do [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]TRODAT-1 em adultos hiperativos do que em controles, principalmente no *striatum* (DRESEL e cols., 2000; KRAUSE e cols., 2000). Já em crianças, a integridade pré-sináptica da função dopaminérgica foi estudada através de PET e [^{18}F] DOPA. O acúmulo do radiofármaco foi maior no tronco cerebral de crianças com TDAH, com uma correlação com a gravidade dos sintomas (ERNST e cols., 1999). Com uma amostra de adultos e metodologia semelhante ao estudo anterior, encontrou-se menor acúmulo de [^{18}F] DOPA na região pré-frontal (ERNST e cols., 1998). Observou-se, portanto, diferentes achados em crianças e adultos. Contudo, esses dados precisam ser confirmados, pois há relato de aumento de DAT no *striatum* de adultos (DOUGHERTY e cols., 1999).

A população feminina é menos estudada. Um estudo de caso-controle avaliou, através de PET e teste de desafio, 10 meninas com TDAH e 10 controles. Os resultados sugerem que a interação entre sexo e desenvolvimento cerebral contribua à patofisiologia do TDAH, devendo-se considerar o estágio de maturação sexual nos estudos de NI no sexo feminino (ERNST e cols., 1997).

Alguns dos principais estudos de neuroimagem funcional em TDAH estão sumarizados na Tabela 1.

TABELA 1: NEUROIMAGEM FUNCIONAL EM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

ESTUDO	AMOSTRA	NEUROIMAGEM	PRINCIPAIS RESULTADOS
Lou e cols., 1984	- 11 casos (com comorbidade neurológica e psiquiátrica) e 9 controles - Crianças	- SPECT, inalação de Xenônio 133 - Análise visual	- Hipoperfusão frontal - Hipoperfusão no caudato
Lou e cols., 1989	- 19 casos (13 com comorbidade neurológica e/ou psiquiátrica) e 9 controles - Crianças	- SPECT, inalação de Xenônio 133 - Análise visual	- Hipoperfusão estriatal
Zametkin e Cols., 1990	- 25 casos (sem comorbidade) e 50 controles - Adultos de ambos sexos	- PET e [¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glucose - 60 RÓIS - <i>Continuous-performance test</i> , auditivo	- Metabolismo global diminuído - Menor metabolismo na região frontal
Zametkin e Cols., 1993	- 10 casos (controle de comorbidades) e 10 controles. - Adolescentes de ambos sexos	- PET e [¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glucose - 60 RÓIS - <i>Continuous-performance test</i> , auditivo	- Metabolismo global não difere entre grupos - Menor metabolismo frontal anterior, à esquerda
Sieg e cols., 1995	- 10 casos (com comorbidades, como com retardo mental) e 6 controles - Crianças	- SPECT e I-123 IMP - RÓIs marcadas manualmente	- Hipoperfusão frontal esquerda - Hipoperfusão parietal esquerda.
Ernst e cols., 1998	- 17 casos (sem comorbidades) e 23 controles - Adultos	- PET e [¹⁸ F]DOPA - 32 RÓIs marcadas manualmente, com base em atlas	- Menor acúmulo de [¹⁸ F]DOPA na região frontal (=menor síntese de dopamina)
Ernst e cols., 1999	- 10 casos (sem comorbidades) e 10 controles - Crianças	- PET e [¹⁸ F]DOPA - RÓIs no striatum, região frontal e occipital e tronco	- Maior acúmulo de [¹⁸ F]DOPA no tronco cerebral

2.2.6 Neuroimagem, TDAH e metilfenidato

Alguns estudos de NI avaliam especificamente o efeito do MFD no metabolismo cerebral. Em crianças com TDAH, o MFD está associado a um aumento da perfusão nos lobos frontais, no caudato e no tálamo (KIM e cols., 2001). LANGLEBEN (2001) avaliou o efeito do uso crônico do metilfenidato em 20 crianças com TDAH, encontrando, após o seu uso, uma menor perfusão no cíngulo anterior e giro pré-central, bilateralmente. A hipoperfusão estriatal relatada por LOU (1989) reverteu-se com a administração de MFD. VAIDYA (1998) também encontrou maior ativação estriatal em crianças com TDAH após a administração deste psicoestimulante. Em adultos com TDAH, o MFD pode causar um aumento na perfusão do lobo parietal esquerdo e dos lobos frontais, provocando também uma redução de metabolismo no lobo frontal medial anterior, parietal esquerdo e região parietal-occipital esquerda (MATOCHIK e cols., 1993). Ainda, a maior concentração estriatal de DAT em adultos com TDAH diminuiu após a administração de MFD (DRESEL e cols., 2000; KRAUSE e cols., 2000).

Alguns dos principais estudos sobre o efeito do MFD no metabolismo cerebral, em pacientes com TDAH, podem ser vistos na Tabela 2.

TABELA 2: NEUROIMAGEM E METILFENIDATO (MFD) EM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)

	AMOSTRA	NEUROIMAGEM	INTERVENÇÃO e DELINEAMENTO	RESULTADOS
Lou e cols., 1989	- 19 casos (13 com comorbidade neurológica e/ou psiquiátrica) - Crianças, algumas já em uso de metilfenidato (MFD)	- SPECT, inalação de Xenônio 133 - Análise visual	- Dose aguda de MFD - Compara as imagens antes e depois da intervenção, sem grupo controle.	- Maior perfusão no <i>striatum</i>
Matochik e cols., 1993	- 14 adultos, sem comorbidades	- PET e [¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glucose - RÓIS inseridas manualmente, com base no Atlas Matsui a Hirano - <i>Continuous-performance test</i> , auditivo	- Dose única de MFD (0.35mg/kg/dia) - Compara imagens antes e depois da intervenção, sem grupo controle	- Maior perfusão: frontal e parietal esquerdos - Menor perfusão: frontal anterior, parietal e parietal/occipital esquerdos
Vaidya e cols., 1998	- 10 casos (sem comorbidades e já em uso de MFD) e 6 controles	- Ressonância Magnética Funcional - RÓIS inseridas manualmente, com base no Atlas Duvernoy, no striatum e cinco regiões frontais - <i>Response inhibition test</i>	- Compara imagens antes e depois do uso agudo de MFD (doses diferentes), entre crianças com e sem TDAH. OBS: Todos recebem MFD, o que difere os grupos é ter ou não ter TDAH	- Maior ativação estriatal nas crianças com TDAH
Krause e cols., 2000	- 10 adultos com TDAH, nunca tratados com fármaco	- SPECT e ^{99m} Tc-TRODAT - RÓIS no striatum, com base em <i>template</i>	- Compara perfusão estriatal antes e depois de 4 semanas de uso de 15mg/dia de MFD. Sem controles	- Maior disponibilidade estriatal de DAT após MFD
Dresel e cols., 2000	- 17 adultos com TDAH, sem comorbidades e nunca tratados com fármaco	- SPECT e ^{99m} Tc-TRODAT - RÓIS inseridas manualmente no striatum, com base em <i>template</i>	- MFD, 15mg/dia - Imagens sem medicação comparadas com imagens após intervenção. Sem grupo controle	- Menor disponibilidade estriatal de DAT após MFD
Kim e cols., 2001	- 32 crianças com TDAH, sem comorbidades e sem tratamento medicamentoso prévio	- SPECT e ^{99m} TC-HMPAO -RÓIS através de <i>software (Count Quantification Tool)</i> e, em nível cortical e subcortical, RÓIS desenhadas manualmente e inseridas com base em Atlas	- MFD, por 8 semanas, dose média = 0.7mg/kg/dia - Imagens sem medicação comparadas com imagens após intervenção. Sem grupo controle	- Maior perfusão cerebral na região frontal bilateralmente, no caudato e no tálamo

2.2.7. Conclusões sobre neuroimagem no TDAH

Observa-se uma concordância nos diversos estudos, apesar das limitações metodológicas evidentes mesmo nos trabalhos considerados fundamentais. As evidências mais sugestivas apontam para disfunção fronto-estriatal, envolvendo a via dopaminérgica. Há envolvimento dos gânglios da base, em particular dos caudatos, porém ainda com uma certa discordância quanto à natureza da anormalidade encontrada. Observam-se algumas diferenças no padrão de NI entre crianças e adultos com TDAH e indícios de um padrão diferente no sexo feminino. Há uma recente evolução no sentido de trabalhar com radiofármacos mais específicos para o sistema dopaminérgico, o que também é decorrência de pesquisas prévias em NI. Trabalhos avaliando alterações metabólicas secundárias a administração de psicoestimulantes são ainda incipientes e com resultados discordantes.

A revisão demonstra que, se por um lado nos deparamos com trabalhos utilizando recursos cada vez mais modernos e complexos, os resultados são ainda iniciais e pouco robustos. As limitações metodológicas em vários deles são relevantes. Para uma maior aplicabilidade dos dados, seria interessante, por exemplo, uma maior uniformidade nas amostras de pacientes, principalmente no referente a comorbidades psiquiátricas e neurológicas. Chama a atenção, também, a ampla variação no método de análise das imagens, desde análise visual qualitativa, até por protocolo automatizado computadorizado e, neste caso, com tipos diferentes “*softwares*”.

OBSERVAÇÃO: parte dos itens 2.2.4 -7 encontra-se publicada na Revista Brasileira de Psiquiatria, suplemento de Neuroimagem, 2001;23:32-5 (Anexo 4).

3. JUSTIFICATIVAS DO ESTUDO

Os achados atuais indicam a influência de componentes biológicos no TDAH, sugerindo alterações na morfologia cerebral, na atividade de neurotransmissores e no metabolismo cerebral.

Há poucos estudos envolvendo crianças e adolescentes com TDAH, tratamento com MFD e avaliação do seu efeito sobre o metabolismo cerebral. Os dados disponíveis são diferentes entre si, tratando-se também de pesquisas com diferentes amostras e métodos de análise das imagens. Não se encontram na literatura dados oriundos de Ensaio Clínico Randomizado para estudos com este enfoque.

O presente trabalho, avaliando o efeito agudo do MFD sobre a perfusão cerebral, contribui para um maior entendimento da neurobiologia do principal tratamento farmacológico em vigor no TDAH. Isto adquire especial importância se considerarmos que existe uma série de lacunas no modelo de tratamento atualmente disponível e, sobretudo, que os mecanismos pelos quais o MFD exerce seu efeito terapêutico no TDAH ainda não estão esclarecidos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da administração de metilfenidato sobre a perfusão cerebral em crianças e adolescentes com TDAH.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito da administração aguda de MFD na perfusão regional cerebral do lobo frontal, através de SPECT e ^{99m}TC -ECD, em crianças e adolescentes do sexo masculino tratados com MFD.
- Avaliar o efeito da administração aguda de MFD na perfusão regional cerebral da região estriatal, através de SPECT e ^{99m}TC -ECD, em crianças e adolescentes do sexo masculino tratados com MFD.

- Avaliar o efeito da administração aguda de MFD na perfusão regional cerebral de outras regiões cerebrais, como parietal e cingulado, através de SPECT e $^{99m}\text{TC-ECD}$, em crianças e adolescentes do sexo masculino tratados com MFD.
- Avaliar a associação entre tamanho de resposta clínica à intervenção e perfusão regional cerebral, através de SPECT e $^{99m}\text{TC-ECD}$, em crianças e adolescentes do sexo masculino tratados com MFD.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Feito o diagnóstico de TDAH, o paciente e ao menos um de seus responsáveis receberam uma explicação sobre o presente trabalho, lendo-se também o Termo de Consentimento Pós-informação (Anexo 5), assim optando ou não pela inclusão da criança no estudo. Em caso de concordância, o responsável e o paciente o assinaram.

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, onde consta como projeto de número 98001.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention – Deficit / Hyperactivity Disorder. **J Am Acad Adolesc Psychiatry**, 36: 85S-121S, 1997.
2. AACAP Official Action. Summary of the Practice Parameters for the Use of Stimulant in the Treatment of Children, Adolescents, and Adults. **J Am Acad Adolesc Psychiatry**, 40: 1352-1355, 2001.
3. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. **Pediatrics**, 108:1033-1044, 2001.
4. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
5. Arnsten, A. F. T.; Steere, J. C.; Hunt, R. D. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: Potential significance for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, 53:448-455, 1996.
6. Aylward, E. H.; Reiss, A. L.; Reader, M. J.; Singer, H.S.; Brown, J.E.; Denckla, M. B. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Child Neurology**, 11:112-115, 1996.

7. Barbosa, G. A. Transtornos Hipercinéticos. **Infanto**, 3:12-19, 1995.
8. Barkley, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. **Psychol Bull**, 121: 65-94, 1997.
9. Baungardner, T. L.; Singer, H.S.; Denckla, M.B.; Rubin, M. A.; Abrams, M.T.; Colli, M..J. e cols. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. **Neurology**, 47:477-482, 1996.
10. Baron, A. L. D. Diferenças de efeito agudo sobre a perfusão regional cerebral entre neurolépticos convencionais (haoperidol) e de nova geração (olanzapina) em portadores de esquizofrenia. **Dissertação de mestrado na Pós-graduação em Clínica Médica**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.
11. Berquin, P. C.; Giedd, J. N.; Jacobsen, L. K.; Hamburger, S.D.; Krain A.L.; Rapoport J.L. e cols. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder- a morphometric MRI study. **Neurology**, 50:1087-1093, 1998.
12. Biederman, J., Faraone, S., Mick, E., Moore, E.; Lelon, E. Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. **J Am Acad Child Adolesc**, 35(6):734-42, 1996.
13. Biederman, J.; Spencer, T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. **Biol Psychiatry** 46: 1234-1242, 1999.

14. Bramati, I. E. Elaboração e implementação de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens em SPECT. **Trabalho de Conclusão do Bacharelado em Física, ênfase em Física Médica**, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 1997.
15. Castellanos, F. X.; Giedd, J. N.; Eckburg, P.; Marsh, W.L. ; Vaituzis A.C.; Kaysen D. e cols. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, 151:1791-1796, 1994.
16. Castellanos, F. X.; Giedd, J. N.; Marsh, W. L.; Hamburger, S. D.; Vaituzis A.C.; Dickstein D.P. e cols. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, 53:607-16, 1996.
17. Castellanos, F. X. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clin Pediatr**, 36: 381-393, 1997.
18. Chabot, R. J.; Serfontein, G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. **Biol Psychiatry**, 40:951-963, 1996.
19. Chiron, C.; Raynaud, C.; Mazière, B.; Zilbovicius, M.; Laflamme L.; Masure M.C. e cols. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. **J Nucl Med**, 33:696-703, 1992.
20. Chugani, H. T.; Phelps, M. E.; Mazziotta, J. Positron Emission Tomography study of human brain functional development. **Annals of Neurology**, 22:487-497, 1987.
21. Costa, D. C.; Oliveira, J. M. O.; Bressan, R. PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas. **Rev Bras Psiquiatr**, 23: 4-5, 2001.

22. Dougherty, D. D.; Bonab, A. A.; Spencer, T. J.; Rauch, S. L.; Madras B.K.; Fishman A.J. e cols. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, 354:2132-2133, 1999.
23. Dresel, S.; Krause, J.; Krause, K. H.; LaFougere, C.; LaFougere C.; Brinkbäumer K. e cols. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. **European Journal of Nuclear Medicine**, 27:1518-1524, 2000.
24. Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. A.; Hons, P. H.; Cohen, R. M. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorinr-18]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. **J Neurosci**, 18:5901-5907, 1998.
25. Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. A.; Pascualvaca, D. Jons P.H.; Cohen R.M. High midbrain [¹⁸F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Psychiatry**, 156:1209-1215, 1999.
26. Ernst, M.; Cohen R.M.; Liebenauer L.L.; Jons P.H.; Zametkin A.J. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 36:1399-1406, 1997.
27. Faraone, S. V.; Biederman, J.; Weber, W.; Russel, R. L. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 37: 185-193, 1998.

28. Filipek, P. A.; Semrud-Clikeman, M.; Steingard, R. J.; Renshaw, P. F.; Kennedy, D. N.; Biederman, J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. **Neurology**, 48:589-601, 1997.
29. Friston, K. J.; Holmes, A. P.; Worsley, K. J.; Poline, J. P.; Frith, C. D.; Frackowiak, R. S. J. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. **Human Brain Mapping**, 2:189-210, 1995.
30. Gainetdinov, R. R.; Wetsel, W. C.; Jones, S. R.; Levin, E. D.; Jaber, M.; Caron, M.G. Role of serotonin in the paradoxical calming effect os psychoestimulants on hyperactivity. **Science**, 283:397-401, 1999.
31. Greenhill, L. L.; Halperin, J. M.; Abikoff, H. Stimulant medications. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 38(5):503-512, 1999.
32. Hoffman, B. B.; Lefkowitz, R. J. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Goodman & Gilman'S, **The pharmacological basis of therapeutics**, pp 199-248, 9^a ed., 1995.
33. Hynd, G. W.; Hern, K. L.; Novey, E. S.; Elipulos, D. ; Marshall R.; Gonzalez J.J. e cols. Attention deficit disorder and asimetry of the caudate nucleus. **J Child Neurol**, 8:339-347, 1993.
34. Jensen, P. S. Commentary: The NIH ADHD Consensus Statement: win, lose or draw? **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 39:194-197, 2000.

35. Kim, B. N.; Lee, J. S.; Cho, S. C.; Lee, D. S. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. **Yonsei Medical Journal**, 42:19-29, 2001.
36. Krause, K. H.; Dresel, S. H.; Krause, J.; Kung, H. F.; Tatsch, K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. **Neuroscience Letters**, 285:107-110, 2000.
37. Langleben, D. D.; Austin, G.; Krikorian, G.; Ridlehuber, H. W.; Goris, M. L.; Strauss, H. W. Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. **Nucl Med Commun**, 22(12):1333-1340, 2001.
38. Levy, F. The dopamine theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Aust N Z J Psychiatry**, 25: 277-283, 1991.
39. Lou, H. C.; Henriksen, L.; Bruhn, P.; Borner, H.; Nielsen, J. B. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. **Arch Neurol**, 46:48-52, 1989.
40. Lou, H. C.; Henriksen, L.; Bruhn, P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. **Arch Neurol**, 41: 825-829, 1984.
41. Matochik, J. A.; Nordahl, T. E.; Gross, M.; Semple, W. E.; King A. C.; Cohen R. M. e cols. Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. **Neuropsychopharmacology**, 8:377-386, 1993.

42. Muzik, O.; Chugani, D. C.; Juhász, C.; Shen, C.; Chugani, H. T. Statistical Parametric Mapping: assessment of application in children. **Neuroimage**, 12:538-549, 2000.
43. Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proc Natl Acad Sci USA**, 87:9868-9872, 1990.
44. Organização Mundial de Saúde. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10 - Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
45. Pliszka, S. R.; McCracken, J. T.; Maas, J. W. Catecholamines in attention-deficit/hyperactivity disorder: Current perspectives. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 35:264-272, 1996.
46. Quist, J. F.; Kennedy, J. L. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, part 7: The serotonin system. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 40: 253-256, 2001.
47. Rohde, L. A.; Barbosa, G.; Eizirik, M.; Rasmussen, E.B.; Neuman, R.J.; Todd, R. 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.
48. Rohde, L. A.; Biederman, J.; Busnello, E. A.; Zimmermann, H.; Schmitz, M.; Martins, S.; Tramontina, S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 38: 716-722, 1999.

49. Roman T. Estudo do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade – suscetibilidade genética e identificação de genes candidatos. **Tese de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.
50. Rubinstein, M.; Denays, R.; Ham, H. R.; Piepsz, A.; VanPachterbeke T.; Haumont D. e cols. Functional Imaging of brain maturation in humans using Iodine-123 Iodoamphetamine and SPECT. **Journal Nucl Med**, 30:1982-1985, 1989.
51. Sagvolden, T.; Sergeant, J. A. Attention-deficit/hyperactivity disorder – From brain dysfunctions to behaviour. **Behav Brain Res**, 94:1-10, 1998.
52. Satterfield, J. H.; Dawson, M. E. Electrodermal correlates of hyperactivity in children. **Psychophysiology** 8:191-197, 1971.
53. Schveri, M. M.; Skolnick, P.; Rafferty, M. F.; Rice, K. C.; Janowsky, A. J.; Paul, S.M. [³H]Threo (+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydrophenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. **J Neurochem**, 45:1062-1070, 1985.
54. Seeman, P.; Madras, B. K. Anti-hyperactivity medication: Methylphenidate and amphetamine. **Mol Psychiatry**, 3: 386-396, 1998.
55. Semrud-Clikeman, M.; Steingard, R. J.; Filipek, P.; Biederman, J. e cols. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. **J Am Acad of Child and Adolesc**, 39:477-484, 2000.

56. Sieg, K. G.; Gaffney, G. R.; Preston, D. F.; Hellings, J. A. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hiperactivity disorder. **Clin Nucl Med**, 20: 55-60, 1995.
57. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Harding M.; O'Donnell D.; Griffin S. e cols. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 35 (4):409-28, 1996.
58. Swanson, J. M.; Castellanos, F. X.; Murias, M.; LaHoste, G.; Kennedy, J. Cognitive neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. **Curr Opin Neurobiology**, 8:263-271, 1998.
59. Tamminga, C. A; Conley, R. R. The application of neuroimaging techniques to drug development. **J Clin Psychiatry**, 58:3-5, 1997.
60. Tannock, R. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. **J Child Psychol Psychiat**, 39:65-99, 1998.
61. The MTA Cooperative Group. A 14- month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperativity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, 56: 1073-1086, 1999.
62. Vaidya, C. J.; Austin, G.; Kirkorian, G.; Ridlehuber, H. W.; Desmond, J. E.; Glover, G. H.; Gabrieli, J. D. E. Selective effects of methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. **Proc Natl Acad Sci USA**, 95:14494-14499, 1998.

63. Young, G. e cols. The Developing Brain and Mind: Advances in Research Techniques. In: Lewis, M. (editor), **Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook**. Second Edition. Baltimore: Williams & Wilkins. pp 1209-1234, 1996.
64. Zametkin, A. J.; Nordahl T. E.; Gross M.; King C.; Semple W. E.; Rumsey J.; Hamburger S.; Cohen R. M. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. **N Eng J Med**, 323:1361-1366, 1990.
65. Zametkin, A. J.; Liebenauer, L. L.; Fitzgerald, G. A.; King, A. C.; Minkunas D. V, Herscovitch P. e cols. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, 50:333-340, 1993.
66. Zarin, D. A.; Suarez, A. P.; Pincus, H. A.; Kupersanin, E.; Zito, J. M. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 37:1262-1270, 1998.

**EFEITO AGUDO DO METILFENIDATO NA PERFUSÃO CEREBRAL DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO COM TRANSTORNO
DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

C. M. Szobot¹, C. Ketzer¹, R. D. Cunha², M. A. Parente³, D. Langleben⁴, P. Acton⁵,
F. Kapczinski¹ e L. A. Rohde¹.

¹Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Brasil

²Serviço de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

³Departamento of Psicologia, UFRGS, Brasil

⁴Departamento de Psiquiatria, Universidade da Pennsylvania, USA

⁵Departamento de Radiologia, Universidade da Pennsylvania, USA

Palavras-chaves: TDAH, neuroimagem, SPECT, metilfenidato

Apoio financeiro: Fundação de Amparo À Pesquisa do Rio Grande do Sul, do Laboratório
Novartis e do Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência para: C.M..Szobot. Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto
Alegre, RS, Brasil. Endereço Eletrônico: cmszobot@terra.com.br

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) apresenta um substrato neurobiológico. Estudos de neuroimagem sugerem o envolvimento de diversas regiões cerebrais no TDAH, como o lobo frontal, os gânglios da base e o *striatum*. O metilfenidato (MFD) é a medicação mais utilizada para o tratamento deste transtorno. Ainda não é claro, no entanto, por quais mecanismos o MFD exerce seu efeito terapêutico. Objetivo: avaliar o efeito cerebral do metilfenidato, através de SPECT (tomografia computadorizada por emissão única de fóton), em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH. Metodologia: através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, analisou-se a média da diferença de captação cerebral do radiofármaco ^{99m}Tc -ECD antes e depois de quatro dias de intervenção (metilfenidato, n=19; placebo, n=17). As imagens, precedidas por teste de desafio de atenção, foram analisadas através do Statistical Parametric Mapping. Resultados: Após a intervenção, observou-se uma redução da perfusão cerebral na região parietal posterior esquerda no grupo tratado com MFD, em comparação ao grupo placebo ($p < 0.05$, após correção para comparações múltiplas). Conclusões: Os presentes achados sugerem que outras vias além da fronto-estriatal dopaminérgica parecem estar relacionadas com a efetividade do MPH no TDAH.

INTRODUÇÃO

O TDAH é caracterizado por desatenção, atividade motora excessiva e impulsividade inadequadas à etapa do desenvolvimento e presentes em ao menos dois ambientes distintos, causando um prejuízo ao paciente (1). Os estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3% e 6%, sendo, em sua maioria, realizados com crianças em idade escolar (2). Embora a etiologia do TDAH ainda seja desconhecida, a influência de fatores biológicos é fortemente indicada por pesquisas recentes (3). O TDAH tem um curso crônico e está associado a uma série de complicações na infância, adolescência e vida adulta, fase em que cerca de 60% destas crianças segue sintomática (4). As conseqüências incluem pior rendimento acadêmico e profissional e maior risco para transtornos na linha antissocial e dependência química (5). Comorbidade com outras condições psiquiátricas é comum, como com Transtorno de Oposição e Desafio, Transtorno de Conduta e Transtorno do Humor (6, 7).

Os estudos de neuroimagem (NI) têm contribuído para a melhor compreensão da neurobiologia do TDAH. As pesquisas com NI funcional, como a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) referem uma redução no metabolismo frontal em crianças e adolescentes com TDAH (8,9,10,11). O *striatum* também está envolvido no TDAH. Há, por exemplo, um maior acúmulo do transportador de dopamina (DAT) no *striatum* de adultos hiperativos (12,13). Neste mesmo sentido, tem sido relatada uma disfunção dopaminérgica pré-sináptica em adultos do sexo masculino com TDAH (14). Entretanto, há um maior acúmulo

do radiofármaco [¹⁸F]fluorodopa ([¹⁸F]DOPA) no tronco cerebral de crianças hiperativas, diretamente associado com a gravidade com sintomas (15). Os estudos funcionais também referem uma perfusão cerebral reduzida no caudato e aumentada na região occipital (7). Os estudos com NI morfológica, como com a Ressonância Magnética (RM) também encontram alterações nos pacientes com TDAH, principalmente nos gânglios da base e região fronto-estriatal. Castellanos FX e cols., (16) relata ausência da assimetria normal (direito>esquerdo) no caudato, menor região frontal anterior direita e reversão da assimetria lateral ventricular em crianças com TDAH do sexo masculino. As alterações no caudato são comuns, mas não há uma concordância quanto à real natureza do seu envolvimento: tem sido relatado um menor volume, com assimetria reversa, (17, 18, 19), mas também um maior volume (20). O *globus pallidus* também apresenta um volume alterado em crianças com TDAH (16, 21) e existem diferentes achados em relação ao corpo caloso (16, 22, 23).

O metilfenidato (MFD) é um tratamento seguro e efetivo para o TDAH, sendo a medicação mais prescrita para este transtorno nos Estados Unidos nos últimos anos (24). Vários estudos documentam a eficácia aguda do MFD em reduzir os sintomas básicos do TDAH em crianças em idade escolar, bem como em melhorar o funcionamento destes pacientes em uma série de diferentes domínios (25, 26). Dados sugerem que o MFD exerça sua ação terapêutica por bloquear o DAT, assim aumentando a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica (27). Alguns estudos de NI avaliam especificamente o efeito do MFD no metabolismo cerebral. Em crianças com TDAH, o MFD está associado a um aumento da perfusão nos lobos frontais, no caudato e no tálamo (28). A hipoperfusão estriatal relatada por Lou HC e cols., (9) reverte-se com a administração de MFD e Vaidya CJ e cols., (29) também encontra uma maior ativação estriatal em crianças com TDAH após

a administração deste psicoestimulante. Em adultos com TDAH, o MFD causa um aumento na perfusão do lobo parietal esquerdo e dos lobos frontais, provocando também uma redução de metabolismo no lobo frontal medial anterior, parietal esquerdo e região parietal-occipital esquerda. (30). Ainda, a maior concentração estriatal de DAT em adultos com TDAH diminui após a administração de MFD (12).

Apesar destas investigações sugerirem fortemente o envolvimento das regiões frontais, estriatais e dos gânglios da base na patogênese do TDAH, os achados são claramente discordantes quanto a localização precisa da alteração neurobiológica. Amostras com sujeitos em diferentes estágios do desenvolvimento (crianças, adolescentes ou adultos) podem explicar esta desuniformidade nos resultados. Além disso, há uma grande variação na metodologia dos estudos. É importante destacar, por exemplo, que algumas pesquisas utilizam radiofármacos específicos para o sistema dopaminérgico, impedindo a avaliação de outras áreas cerebrais e outros neurotransmissores possivelmente envolvidos no TDAH.

Observa-se que os mecanismos responsáveis pelo efeito terapêutico do MFD ainda são pouco compreendidos. Assim, o principal objetivo deste estudo é avaliar o efeito agudo do MFD no metabolismo cerebral, com SPECT e radiofármaco ^{99m}TC -ECD, em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH, através de um Ensaio Clínico Randomizado. Com base na literatura, hipotetizamos que os sujeitos que receberem MFD, em comparação aos que receberem placebo, apresentarão uma alteração na perfusão cerebral, em especial em áreas fronto-estriatais.

MÉTODOS

Sujeitos

Os pacientes foram selecionados através do ambulatório do Programa de TDAH (PRODAH) do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é o hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, com 1.800.000 habitantes, é a capital do Estado do Rio Grande do Sul, o Estado mais ao Sul do Brasil.

Todos os pacientes do PRODAH que satisfizeram os critérios de inclusão e os de exclusão, entre julho de 1998 e julho de 2001, foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão foram: a) diagnóstico de TDAH através dos critérios do DSM-IV; b) idade entre 8 e 18 anos; c) sexo masculino. Os critérios de exclusão foram: a) presença de qualquer doença clínica ou neurológica significativa; b) presença de Transtorno do Humor Bipolar e/ou abuso/dependência de substâncias psicoativas; c) uso de qualquer medicação psiquiátrica nos últimos 6 meses; d) QI estimado inferior a 70.

Os pais dos pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação e as crianças, ou adolescentes, manifestaram a concordância verbal em participar do estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (aprovada como uma IRB pelo Serviço de Proteção Humana em Pesquisas, Estados Unidos, IRB 00000921).

Métodos diagnósticos

O diagnóstico de TDAH, com ou sem comorbidades, é obtido através de um processo em três estágios: a) avaliação com uma entrevista semi-estruturada, “*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version*” – K-SADS-E, modificada para verificar os critérios do DSM-IV e aplicada aos pais por um entrevistador, assistente de pesquisa, devidamente treinado (31). Os assistentes de pesquisa tiveram a sua taxa de concordância para o diagnóstico de TDAH previamente avaliada (Kappas from 0.77 to 1, $p < 0.001$); b) discussão, em comitê clínico, de cada diagnóstico derivado do K-SADS-E; c) avaliação clínica de TDAH e comorbidades, utilizando os critérios do DSM-IV, por um psiquiatra da infância e adolescência que previamente recebera os resultados do K-SADS-E. Nesta etapa, realizam-se entrevistas com os pais (geralmente a mãe) e a criança ou adolescente. Informações sobre os sintomas no ambiente escolar são obtidas através do “*Attention Problems Scale do CBCL-Teacher Report Form*” (TRF) (32), que inclui itens associados aos sintomas do TDAH na sala de aula. Quando há uma discordância em qualquer uma destas três etapas, a prioridade é dada ao diagnóstico oriundo de entrevistas clínicas (33, 34).

Também, para fins deste estudo, foram coletadas com os pais dos sujeitos, sistematicamente, informações sócio-demográficas. A avaliação cognitiva, para estimar o QI total do paciente, consistiu nos subtestes de vocabulário e cubos do “*Wechsler*

Intelligence Scale - Third edition” (WISC - III) (35) administrados por uma psicóloga treinada (36).

Delineamento do estudo e intervenção farmacológica

Trata-se de um experimento com 4 dias de duração, duplo-cego, controlado com placebo, randomizado, com doses de medicação fixas escalonadas e com grupos em paralelo. Os pacientes foram randomizados para os grupos através de um programa de computador, EPI INFO 6 (37) e receberam doses de MFD ou de placebo da ordem de 0,35mg/kg/dia no primeiro dia do protocolo. A dose foi aumentada para 0,70 mg/kg/dia no segundo dia e assim mantida até o quarto dia. Um assistente de pesquisa telefonou para as famílias em cada um dos quatro dias do estudo, no intuito de verificar a ocorrência de efeitos colaterais importantes e de lembrar sobre a adequada administração da medicação recebida. A adesão também foi conferida através de contagem de pílulas. Convém salientar que os pacientes foram orientados a ingerir a segunda dose de medicação do quarto dia do protocolo uma hora e meia antes da injeção do radiofármaco.

Avaliação clínica dos sintomas

A gravidade clínica dos sintomas de TDAH foi medida, antes de iniciar a intervenção, pela “*10-items Conners Abbreviated Rating Scale*” (ABRS) (38). A ABRS é um instrumento válido e confiável, frequentemente utilizado como medida principal de desfecho em experimentos clínicos de TDAH. Esta escala inclui escores de 0 a 30, sendo

que quanto maior o escore, pior a gravidade. No final do protocolo, após o segundo SPECT, aplicou-se novamente a ABRS, para avaliar a efetividade clínica da intervenção recebida.

Neuroimagem: SPECT

Os SPECTs foram realizados em uma máquina GE Starcam 4000i, matriz 64X64, no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA. As imagens foram adquiridas após a injeção intravenosa de etil-cisteinato-dímero marcado com Tecnécio 99 metaestável ($^{99m}\text{Tc-ECD}$). O tempo médio entre a injeção do radiofármaco e a aquisição das imagens nos SPECTS 1 e 2, bem como a dose média de radiofármaco/quilograma foram controlados nos dois momentos do estudo. Antes da injeção do radiofármaco, o paciente fez um minuto de treinamento em um teste de atenção padronizado (“*Continuous Performance Test*” - CPT), em uma sala silenciosa. O CPT é um teste neuropsicológico frequentemente utilizado em estudos de TDAH, permitindo medidas de desatenção e de impulsividade (39, 40). Foi aplicada a versão simplificada do teste, que consistiu em uma série de números, de 1 a 9, aparecendo aleatoriamente na tela do computador, em um intervalo de tempo regular. Os sujeitos foram orientados a pressionar o “*mouse*” toda vez que aparecesse o número 6. Uma versão similar, simplificada, deste teste foi utilizada por outros investigadores (41). Após o treinamento, o CPT foi aplicado, nas mesmas condições e com as mesmas orientações, por 12 minutos. O radiofármaco foi injetado ao longo do sexto minuto de teste.

Análise dos dados

A análise estatística das imagens foi realizada em cada “*voxel*”, utilizando o “*Statistical Parametric Mapping*” (SPM99) (42,43). Inicialmente, as imagens individuais de cada sujeito foram realinhadas, sendo posteriormente normalizadas de acordo com um “*template*” (molde) padrão e estereostático, utilizando filtro não linear (7x8x7 funções básicas) (44). As imagens assim normalizadas foram aplainadas (“*smooth*”) através de um núcleo Gaussiano FWHM isotrópico de 12mm, que reduz o efeito das impurezas das imagens e condiciona os dados para os testes estatísticos subseqüentes. Estas imagens foram estipuladas para envolver 60% do volume cerebral em substância cinzenta, ficando o restante para a substância branca e o fluido cerebral raquidiano. Para anular o efeito da variabilidade interindividual nas contagens gerais, as imagens foram padronizadas pela contagem cerebral total média utilizando uma escala alométrica proporcional. Foram avaliadas diferenças estatisticamente significativas em cada “*voxel*”, com um $p < 0,001$. Para corrigir para múltiplas comparações correlacionadas, os agrupamentos de “*voxels*” que se mostraram significativos com o $P < 0,001$ foram novamente analisados, então utilizando a “*Theory of Random Gaussian Fields*” (45, 46), que calculou a significância dos agrupamentos com base no seu pico máximo atingido e extensão espacial, com $P < 0,05$. Por fim, os agrupamentos de “*voxel*” que assim seguiram atingindo significância estatística foram deslocados para um “*template*” cerebral para indicar a que regiões cerebrais se aplicam as alterações significativas encontradas.

No referente aos demais dados, as comparações entre todas as variáveis categóricas foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado. As variáveis contínuas com distribuição

normal foram comparadas através do teste T de Student e as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney U. O nível de significância considerado foi de 5 % em todas as comparações.

RESULTADOS

A amostra foi composta de 36 sujeitos, sendo 19 no grupo do MFD e 17 no grupo do placebo. A Tabela 1 sumariza as *variáveis sócio-demográficas e clínicas*, demonstrando não diferirem estatisticamente entre os grupos. Salienta-se, por exemplo, que os dois grupos apresentam idade média (MFD = 11,5; placebo = 11,8; p = N.S) e gravidade clínica dos sintomas (escore médio na ABRS basal no grupo do MFD = 22,4; escore médio na ABRS basal no grupo do placebo = 20,8; p = N.S) similares. O *tipo predominante de TDAH* nos dois grupos foi o combinado (MFD = 84,2%; placebo = 76,5%; p = N.S) e a *principal comorbidade* foi com outro Transtorno Disruptivo (MFD = 58,8%; placebo = 68,4%; p = N.S), como ilustrado na Tabela 2.

INSERIR TABELAS 1 E 2 AQUI.

A *dose média de MFD ou placebo* administrada aos dois grupos também não diferiu. Em ambos os grupos a dose média no primeiro dia foi 0,35mg/Kg/dia e no segundo, terceiro e quarto dias 0,72mg/Kg/dia. A *dose média de contraste* injetada nos dois SPECTs e o *intervalo de tempo* entre a injeção do $^{99m}\text{Tc-ECD}$ e a aquisição das imagens também não diferiu entre os grupos. No primeiro SPECT, a dose média de $^{99m}\text{TC-ECD}$ no

grupo MFD foi 0,42 mg/kg (DP = 0,05), e 0,41 mg/kg (DP = 0,06) no grupo placebo. O intervalo de tempo entre a injeção do radiofármaco e a aquisição das imagens foi 41 minutos (DP = 20,01) no grupo MFD e 34,94 minutos (DP = 16,44) no outro grupo. No segundo SPECT, a dose média de contraste no grupo MFD foi 0,41 mg/kg (DP = 0,05) e 0,45 mg/kg (DP = 0,01) no grupo placebo. O intervalo de tempo foi 44,89 minutos (DP = 18,66) no grupo do MFD e 46,35 minutos (DP = 24,23) no grupo placebo.

Houve 100% de comparecimento ao segundo SPECT e em apenas um caso, pertencente ao grupo do MFD, a conferência da *adesão* ficou prejudicada (não trouxe os envelopes de volta), embora a família tenha garantido que a medicação foi administrada. Como nenhum dos dados deste paciente apresentou-se de forma discrepante em relação ao grupo do MFD, os seus dados foram incluídos nas análises.

Após os quatro dias de intervenção, o grupo que recebeu MFD apresentou uma redução significativamente maior nos escores da ABRSs (ABRS 1 - ABRS 2) do que o grupo que recebeu placebo (respectivamente, média de redução no grupo MPH = 10,5 e no placebo = 4,4; $P < 0.01$). Os dados referentes a resposta à medicação estão detalhadamente apresentados em outra publicação (Szobot e cols., enviado para publicação).

Perfusão Cerebral

No referente à perfusão cerebral, comparando-se o padrão perfusional dos dois grupos antes da administração da medicação ou placebo (SPECT 1), não se encontrou qualquer diferença estatisticamente significativa.

Ao compararmos a perfusão cerebral intragrupos, antes e depois da intervenção, observa-se uma redução significativa na captação em nível da região parietal posterior esquerda apenas no grupo do MFD ($Z=5,29$, $p=0,019$, corrigido para comparações múltiplas; MNI coordenadas = [-40mm, -52mm e 56mm]). Não foi encontrada nenhuma outra diferença intra-grupo entre os SPECTs.

Quando comparamos inter-grupos a diferença de perfusão entre o SPECT 1 e 2 (média da diferença entre SPECT 1 – SPECT 2 no grupo MFD comparada à média da diferença entre SPECT 1- SPECT 2 no grupo placebo), em várias áreas cerebrais (“*voxel-a-voxel*”), há uma redução significativamente maior de perfusão na região parietal posterior esquerda no grupo do MFD em comparação ao grupo placebo ($Z = 4,95$, $p = 0,015$, corrigido para comparações múltiplas, coordenadas MNI= [-3,8mm, -5,2mm e 50mm]). A administração de MFD está associada, portanto, com uma redução de metabolismo (inferida pela perfusão cerebral regional) na região referida, como ilustrado na FIGURA 1.

INSERIR FIGURA 1

Ao dividirmos toda a amostra em dois grupos, entre quem tem mais de 50% de resposta à intervenção (aqueles que tiveram uma redução de ao menos 50% na ABRIS após a intervenção [26]) e aqueles que não atingiram este padrão, não se encontram diferenças ao compararmos a média da diferença entre SPECT 1 e SPECT 2 .

DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, que analisa o efeito cerebral agudo da administração do MFD em crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH através de SPECT e utilizando ^{99m}TC -ECD como radiofármaco. Demonstrou-se uma diminuição significativamente maior na perfusão cerebral na região parietal posterior esquerda após a administração aguda de metilfenidato, seja nas comparações intragrupos, seja, com maior poder estatístico, na comparação em relação ao grupo placebo.

Uma redução na perfusão cerebral na região parietal esquerda já foi relatada por Matochik JA e cols., (30), ao avaliar o efeito da dose única de MFD em adultos com TDAH, através de PET. Contudo, a maioria dos estudos focalizados no efeito do MFD no metabolismo cerebral em pacientes com TDAH encontra outros resultados, mais relacionados com o *striatum* (9, 12, 29, 47), lobos frontais, caudatos e tálamo (28) e cíngulo anterior (48). Krause KH e cols., (47), em um estudo de caso-controle com adultos hiperativos, avaliam o efeito da administração de MFD no sistema dopaminérgico,

ao longo de 4 semanas. Os pacientes com TDAH apresentaram uma maior ligação do radiofármaco ^{99m}Tc -TRODAT1 aos DAT antes do tratamento, em comparação aos controles. Após o uso do MFD, esta ligação diminuiu, demonstrando que o MFD reduz a maior disponibilidade de DAT encontrada em adultos com TDAH. Recentemente, Kim BN e cols., (28) analisou o efeito da administração de MFD em 32 garotos com TDAH e nunca tratados previamente. Neste estudo, com SPECT e ^{99m}Tc -HMPAO como radiofármaco, após 8 semanas de tratamento há um aumento no fluxo cerebral nas áreas pré-frontais direita e esquerda, caudato e tálamo.

Particularidades metodológicas podem explicar as diferenças encontradas entre os estudos. Alguns incluem amostras constituídas apenas por adultos (14, 30, 47). Já está bem claro que os achados clínicos no TDAH são diferentes em crianças e adultos (49) e alguns estudos de NI têm demonstrado resultados diferentes de acordo com a etapa do desenvolvimento estudada (14 e 15). Alguns estudos aceitam várias comorbidades neurológicas e/ou psiquiátricas (9). A duração da intervenção medicamentosa pode variar de várias semanas de uso de MFD (28, 47), até dose única (30). Também, há amostras com pacientes nunca tratados previamente para o TDAH (28) e outras que incluem pacientes já em uso de medicação, em geral psicoestimulante (29). Mais ainda, alguns estudos não têm grupo controle (30). Questões técnicas da análise das imagens também podem determinar diferentes resultados. A análise através de Regiões de Interesse (RÓIs) pré-determinadas e manualmente inseridas é utilizada em alguns estudos (12, 29), ao contrário de outros que utilizam o SPM-99 (48). O tipo de radiofármaco utilizado também varia entre os estudos. Alguns utilizam o TRODAT (12, 47), que é específico para o sistema dopaminérgico, impossibilitando a detecção de alterações em outros sistemas de neurotransmissão.

Há uma série de estudos indicando que a atenção é uma função modulada por redes de neurônios multifocais e que o córtex parietal posterior integra este complexo sistema. (50,51). Acredita-se que os circuitos atencionais do córtex parietal estejam mais associados com a noradrenalina, neurotransmissor claramente envolvido no TDAH [para uma revisão, ver Plizka SR e cols., (52) e Mefford IN e Potter WZ (53)]. De acordo com este modelo, o tratamento farmacológico é efetivo em decorrência dos neurônios pré-sinápticos alfa2 do *Locus coeruleus* (LC), que atuam em conexões entre o LC e o córtex pré-frontal e parietal posterior. Assim, no presente estudo esta área cerebral poderia estar sendo mais utilizada, à medida que as imagens foram precedidas por um teste padronizado de atenção, com conseqüente maior metabolismo regional. O tratamento com MFD poderia determinar uma melhora de performance destas as regiões, com diminuição do seu recrutamento. Se assim for, pode-se explicar a diminuição na perfusão no lobo parietal posterior esquerdo encontrada nesta pesquisa, indicando que esta área cerebral deva ter uma função relevante na melhora da atenção após o uso de MFD. Além do que, há outras evidências sugerindo que as medicações possam exercer a sua ação terapêutica no TDAH através de outras vias que não a dopaminérgica (24, 52). Mesmo os psicoestimulantes podem atuar em outros sítios além do DAT. Recentemente, Gainetdinov RR e cols., (54) demonstrou, em uma cepa de ratos desprovidos do gene para DAT, que o tratamento com psicoestimulante reduziu a hiperatividade.

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa de perfusão cerebral entre o SPECT1 e SPECT2 (SPECT1 - SPECT2) dividindo-se a amostra de acordo com o grau de resposta clínica à intervenção. A redução no fluxo parietal posterior esquerdo encontrada

no nosso estudo parece estar associada com a administração do MFD independentemente da magnitude da resposta clínica. Podemos cogitar que essa modificação é detectada após se alcançar um determinado limiar de resposta clínico. Melhora clínica acima deste nível pode não estar associada com maior redução na perfusão parietal posterior esquerda, ou nosso tamanho amostral é muito pequeno para detectá-la.

Os presentes resultados devem ser compreendidos considerando-se algumas limitações. Trata-se de uma amostra clinicamente referenciada, fazendo com que os dados não possam ser generalizados para toda a gama de pacientes com TDAH. Também, avaliou-se apenas o efeito agudo da administração do MFD e outras áreas podem estar envolvidas quando esta medicação é administrada cronicamente. Outra questão importante é que se utilizou um teste padrão de atenção por ocasião da injeção do rádio-fármaco. A perfusão cerebral poderia ter sido diferente se, por exemplo, a aquisição das imagens fosse precedida por procedimentos ou testes que ativassem mais a hiperatividade/impulsividade do que a atenção. No entanto, inexistem estudos comparando a alteração perfusional em pacientes com TDAH causada apenas pelo CPT. Destaca-se ainda que este estudo analisou apenas pacientes do sexo masculino e que o tamanho da amostra é moderado, mas não inferior ao de estudos semelhantes. Em contrapartida, este estudo apresenta aspectos muito sólidos, como: a) ser um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo; b) similaridade clínica e demográfica entre o grupo MFD e placebo; c) claro controle de comorbidades neurológicas e psiquiátricas; d) amostra não medicada previamente; e) análise das imagens com SPM99, analisando todo o cérebro e não apenas áreas pré-estabelecidas e permitindo a replicabilidade do estudo em outros centros.

Nossos dados sugerem, claramente, que a administração aguda de MFD, associada à aplicação do CPT, está associada com uma diminuição na perfusão em nível da região parietal posterior esquerda. Assim, ao se considerar o efeito terapêutico do MFD em crianças e adolescentes com TDAH, outras vias além da fronto-estriatal dopaminérgica devem ser consideradas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 1994: 78-85.
2. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, e col. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 716-722.
3. Jensen PS. Commentary: The NIH ADHD Consensus Statement: win, lose or draw? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 194-197.
4. Hechtman L. Long term outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 1: 553-565.
5. Manuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactivity boys grown up. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1222-1227.
6. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. 1997. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-1079.
7. Plizka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: An overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 50-58.
8. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984; 41: 825-9.

9. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
10. Zametkin AJ, Liebenauer, LL, Fitzgerald, GA; King AC e col. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 333-40.
11. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hiperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 55-60.
12. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C e cols. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27: 1518-1524.
13. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL e cols. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354: 2132-2133.
14. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Hons PH e Cohen RM. DOPA Decarboxylase Activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorinr-18]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. *J Neurosci* 1998; 18 : 5901-5907.
15. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D e cols. High midbrain [¹⁸F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1209-1215.
16. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD e cols. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.

17. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
18. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Elipulos D e col. Attention deficit disorder and asimetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993; 8: 339-347.
19. Semrud-Clickman M, Steingard RJ, Filipek P, Biederman J e cols. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad of Child and Adolesc* 2000; 39: 477-484.
20. Castellanos FX, Gied JN, Eckburg P, Marsh WL e cols. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 1791-1796.
21. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE e Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology* 1996; 11, 112-115.
22. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopulos D e Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: Morphometric analysis of MRI. *Journal of Learning Disabilities* 1991; 24: 141-146.
23. Baungardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA e cols. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 47: 477-482.
24. Zarin DA, Suarez AP, Pincus HA, Kupersanin E, Zito JM. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1262-1270.

25. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics* 2001; 108: 1033-1044
26. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M e col. Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder across the life cycle. *J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-432
27. Schweri MM, Skolnick P, Rafferty MF, Rice KC, Janowsky AJ, Paul SM. [³H]Threo (+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydrophenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem* 1985; 45: 1062-1070.
28. Kim BN, Lee JS, Cho SC e Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal* 2001; 42: 19-29.
29. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW e cols. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 14494-99.
30. Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE e cols. effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 377-386.
31. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 737-745.
32. Achenbach TM. Manual for the Teacher's Report Form and 1991 Profile. 1991. Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry.

33. The ADHD Molecular Genetics Network. Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000; 96: 251-257.
34. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105: 471-478.
35. Weschler DI. 1991. Examiner's manual: Weschler intelligence scale for children, 3th ed. New York: Psychological Corporation.
36. Thiruchelvam D, Charach A, Schachar RJ: Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 922-928
37. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RS, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG: Epiinfo, version 6: a word processing database, and statistical program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Center for Disease Control and Prevention, 1995.
38. Conners CK, Barkley RA: Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 809-843.
39. Conners CK. Continuous performance test [computer program]. Kensington, Behavior Medicine Inc., 1980
40. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold E, Cantwell DP, Conners CK, Elliot GR, Epstein JN, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Kraemer HC, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B:

Symptoms profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 137-146

41. Gordon M: The Gordon Diagnostic System. New York, Gordon Systems, 1982

42. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.

43. Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 663-667.

44. Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-189.

45. Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping* 1994; 1: 214-220.

46. Worsley KJ. Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of chi-squared, F and t fields. *Advanced Applied Probability* 1994; 26: 13-42.

47. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF and Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* 2000; 285: 107-110.

48. Langleben DD, Austin G, Krikorian G, Ridlehuber HW, Goris ML, Strauss HW. Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1333-40.

49. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameters for Psychiatric Assessment of Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36 : 85S-121S.
50. Morecraft RJ, Geula C, Mesulam M. Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch Neurol* 1993; 50: 279-284.
51. Fink RG, Dolan RJ, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD. Space-base and object-based visual attention: shared and specific neural domains. *Brain* 1997; 120: 2013-2028.
52. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996; 35: 264-272.
53. Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis of attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses* 1989; 29: 33-42.
54. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect os psychoestimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-401.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, QI, TRF E ESCORE BASAL NA ABRS NOS GRUPOS METILFENIDATO (MFD) E PLACEBO

Características ^{a,b}	MFD		Placebo	
		(n = 19)		(n = 17)
Idade (anos)	11,5	(2,4)	11,8	(2,7)
Etnia (Europeu-brasileiro)	18	(94,7)	14	(82,4)
Escolaridade (mediana da escolaridade)	5	(2-9)	5	(3-10)
OI Estimado	97,5	(12,3)	91,5	(11,8)
Renda familiar mensal (número de salários mínimos por membro da família)	3,0	(0,4-9,9)	2,5	(1-8,5)
ABRS basal	22,4	(4,9)	20,8	(5,0)
TRF	66,9	(11,0)	70,3	(11,1)

Nota: ABRS =10-items Connors Abbreviated Rating Scale; TRF = Teacher Report Form; MFD=metilfenidato; a = media e desvio padrão (em parênteses) são utilizados para variáveis contínuas com distribuição normal; mediana e variação (em parênteses) são mencionadas para variáveis contínuas sem distribuição normal; n e percentagem (em parênteses) são referidos para variáveis categóricas; b = ausência de significância estatística entre os grupos em todas as variáveis avaliadas.

**TABELA 2: TIPO DE TDAH E COMORBIDADES ENTRE
OS GRUPOS MFD E PLACEBO**

CARACTERÍSTICAS	MFD (n=19) %	Placebo (n=17) %	Valor de P *
Tipo de TDAH			
Combinado	84,2	76,5	0,68
PRINCIPAIS COMORBIDADES			
Transtorno Disruptivo	58,8	68,4	0,73
Transtorno Depressivo	5,2	5,9	1
Transtorno doTique	0	5,9	0,43
Transtorno Múltiplo de Ansiedade	5,2	0	1

Nota: TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

MFD = metilfenidato

* = não significativo

FIGURA 1

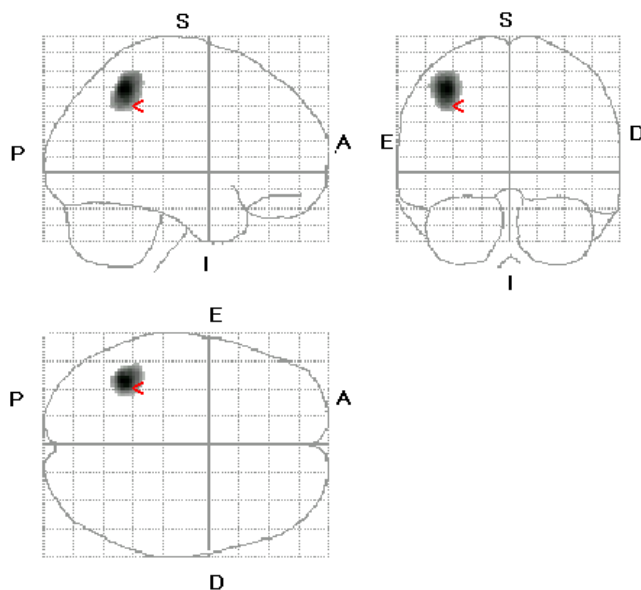


Fig.1 “*Statistical Parametric Map*” demonstrando um foco de menor perfusão cerebral regional em nível da região parietal posterior esquerda no grupo de crianças e adolescentes do grupo Metilfenidato (MFD), após a administração aguda de MFD, comparado ao grupo que recebeu administração aguda de placebo, no limiar de $Z = 4,95$. O pico do escore Z nesta região é estatisticamente significativo para $p = 0,015$, após correção para comparações múltiplas.

A= Anterior; I= Inferior; S = Superior; P = Posterior; E = Esquerdo; D = Direito

THE ACUTE EFFECT OF METHYLPHENIDATE ON THE CEREBRAL BLOOD FLOW IN BOYS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Claudia M. Szobot¹, Carla Ketzer¹, Renato D. Cunha², Maria A. Parente³, Daniel D. Langleben⁴, Paul D. Acton⁵, Flávio Kapczinski¹, Luis A. P. Rohde¹

¹ Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

² Service of Nuclear Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

³ Professor of Psychology, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ Treatment Research Center, University of Pennsylvania, U.S

⁵ Department of Radiology, University of Pennsylvania, U.S.

Correspondence to: Dr. Claudia Maciel Szobot, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: cmszobot@terra.com.br Phone (Fax): 55 51 33168294. This study was supported by FAPERGS, NOVARTIS, and FIPE-HCPA.

Running Title: Methylphenidate and cerebral blood flow in ADHD boys

Word count: 4934 (text word length + references)

Keywords: ADHD, brain imaging, SPECT, methylphenidate, stimulants, hyperactivity.

ABSTRACT

Multiple lines of evidence have documented a significant biological component in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Neuroimaging studies suggest the involvement of several regions of the brain in ADHD, such as the frontal lobe, basal ganglia and striatum. Methylphenidate (MPH) is the most widely used medication to treat this disorder. However, it is not yet clear through which mechanisms MPH has its therapeutic effect. This study aims to evaluate the effect of methylphenidate on the brain perfusion, using SPECT (Single Photon Emission-Computed Tomography), in male children and adolescents with ADHD. The brain uptake of the radiotracer (^{99m}Tc -ECD) before and after four days of MPH treatment was analyzed in a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial (methylphenidate group, $n=19$; placebo group, $n=17$). Radiotracer was administered during the Continuous Performance Test. Statistical Parametric Mapping (SPM99) of the imaging data showed a significantly larger reduction in the regional cerebral blood flow (rCBF) of the left parietal region in the MPH group ($p<0.05$, after corrected for multiple comparisons) than in the placebo group. Our findings suggest that the parietal cortex is involved in the mediation of the therapeutic effect of MPH in ADHD.

INTRODUCTION

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by inattention, excessive motor activity and impulsiveness [1]. In school age children, the prevalence of ADHD is between 3% and 6% [2]. In up to 60% of patients with the disorder, some of the symptoms persist into adolescence and adulthood, making ADHD a source of significant morbidity and functional impairment across age groups [3,4]. Etiology of ADHD is not well understood, but multiple lines of evidence suggest a significant biological component [5].

Neuroimaging studies have contributed to the understanding of ADHD neurobiology. Functional imaging studies, such as single photon emission-computed tomography (SPECT) and positron-emission tomography (PET), report reduced frontal activity in ADHD children [6,7,8,9]. The striatum is also affected in ADHD patients. For example, there is a higher accumulation of striatum dopamine transporter (DAT) in ADHD adults [10,11]. In addition, both abnormal dopaminergic presynaptic function in male ADHD adults and a higher accumulation of the tracer [18F] fluorodopa in the midbrain of ADHD children, correlated with symptom severity, have been reported [12,13]. Functional studies have also documented reduced caudate and increased occipital perfusion [7]. Structural magnetic resonance imaging (MRI) studies found changes in cerebral structures, usually related to basal ganglia and fronto-striatal regions. Castellanos et al. [14] found a loss of normal right>left asymmetry in the caudate, smaller right anterior frontal region and reversal of normal lateral ventricular asymmetry in male ADHD children. Alterations in the caudate nucleus are common, but there is no agreement regarding the nature of its

involvement: what has been noted is either a smaller volume, with a reversal asymmetry [14,15,16] or a bigger volume [17]. Globus pallidus also presents a different volume in ADHD children [14,18] and there are different findings related to the involvement of the corpus callosum [14,19,20].

Methylphenidate (MPH) is a safe and effective treatment for ADHD and in the last few years it has been the most commonly prescribed medication for the disorder in the USA [21]. Several studies clearly document the short-term effectiveness of stimulant medication in reducing core symptoms of ADHD in school age children, as well as improving functioning in a number of domains [22]. The therapeutic effect of MPH has been attributed to its ability to increase the synaptic concentration of dopamine by blocking the dopamine transporter (DAT) [23]. Some neuroimaging studies have evaluated the MPH effect on brain metabolism. In ADHD children, MPH is related to increased blood flow in the frontal lobes, caudate nuclei and thalamic areas [24]. The striatal hypoperfusion noted by Lou HC et al. [8] was reverted by MPH administration and Vaidya CJ et al. [25] also found increased striatal activation in ADHD children after the use of MPH. In ADHD adults, MPH is associated with both an increase in rCBF in the left parietal and frontal lobes and a decrease in other regions of the anterior medial frontal and left parietal lobes, and left parietal/occipital area [26]. The higher striatal DAT accumulation in ADHD adults, reported by Dresel et al. [11], decreased after the use of MPH. Recently, Volkow et al. [27] demonstrated that oral administration of MPH significantly increased extracellular dopamine in striatum of 11 healthy controls using PET. However, when 10 healthy adult controls were tested before and after oral MPH (single dose = 60 mg) with PET, no significant correlation was found between MPH-induced DAT blockade and the increase of

dopamine, suggesting that other mechanisms might also be associated with the increase of extracellular dopamine in the brain after MPH administration [28].

Although these investigations strongly suggest the involvement of frontal, striatal and basal ganglia areas in the pathogenesis of ADHD, findings are clearly discordant regarding the precise site of neurobiological impairment. Samples with subjects at different developmental stages (children and adolescents versus adults) might account for the diversity of findings. In addition, there is a great variation in the methodology of studies. It is important to note, for instance, that some functional neuroimaging studies were conducted using radiotracers specific to the dopaminergic system, avoiding the evaluation of other possible areas and neurotransmitters that may be involved in ADHD.

The mechanisms of the therapeutic effects of MPH are still poorly understood. Most studies that have evaluated the effect of MPH on brain perfusion do not have control groups, or enrolled non-ADHD subjects. Thus, the main purpose of the present study is to evaluate the acute effect of MPH on the brain perfusion in ADHD male children and adolescents using SPECT and ^{99m}TC -ECD as a radiotracer in a randomized clinical trial. Based on the literature, we hypothesized that a different pattern of cerebral perfusion would be found in youths with ADHD receiving MPH than in youths receiving placebo, especially in fronto-striatal areas.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Participants were recruited from the ADHD outpatient clinic in the Division of Child and Adolescent Psychiatric at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a teaching hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Parents provided written informed consent and the children or adolescents gave their verbal assent to participate. This investigation was approved by the Ethics Committee of the HCPA (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America – IRB 00000921).

All the patients who fulfilled inclusion and exclusion criteria were invited to participate in the study. The inclusion criteria were: a) diagnosis of ADHD according to the DSM-IV criteria; b) age between 8 and 18 years old; c) male sex. The exclusion criteria were: a) presence of any neurological or significant clinical disease; b) presence of bipolar disorder or any substance abuse/dependence disorder; c) use of any psychotropic medication in the previous 6 months; d) estimated WISC- IQ less than 70.

Diagnostic procedures

Diagnosis of ADHD, with or without comorbidity, was achieved in a three-stage process: a) evaluation with a semi-structured interview, Schedule for Affective Disorders

and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS-E [29], modified to assess DSM-IV criteria and applied to the parents by trained assistants. These assistants have their inter-rater reliability for the ADHD diagnosis evaluated previously (Kappas from 0.77 to 1, $p < 0.001$); b) discussion of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee; c) clinical evaluation of ADHD and comorbid conditions using DSM-IV criteria by child psychiatrists who receive the results of the K-SADS-E previously. Clinical interviews were conducted with the parents (usually the mother) and the child or adolescent. Information about the symptoms in the school environment was obtained by using the Attention Problems scale of the CBCL-Teacher Report form (TRF) [30], which includes items related to ADHD behaviors in the classroom. When a diagnostic disagreement occurred in the three-stage process, priority was given to diagnoses derived from clinical interviews [31,32].

In addition, socio-demographic data was systematically collected from the parents. Cognitive evaluation relied on the vocabulary and block design sub-tests of the Wechsler Intelligence Scale – Third edition (WISC-III) [33] administered by a trained psychologist to estimate the children's overall IQ [34].

Study design and pharmacological intervention

This was a 4-day, double blind, placebo-controlled, randomized, fixed dose escalating, parallel-group trial. The patients were randomized based on a computer derived algorithm, EPI INFO-06 [35]. On the first day, they received 0.35mg/kg of methylphenidate or placebo. The dose was increased to 0.70 mg/kg/day on the second day,

and kept at this level until the fourth day. Treatment was administered orally in equally divided doses, twice a day, at breakfast and lunch. A research assistant called the families every day during the four-day protocol to check on significant side effects and to remind the families to give methylphenidate or placebo. Compliance was also checked by pill-count on the fourth day.

Clinical assessment of symptoms

The clinical severity of ADHD was measured by the baseline 10-item Conners Abbreviated Rating Scale (ABRS) [36]. The ABRS is a valid and reliable instrument frequently used as a primary outcome measure in clinical trials of ADHD. This instrument yields scores from 0 to 30. After the second SPECT, in the fourth day of intervention, the scale was applied again to evaluate clinical effectiveness.

SPECT Imaging

The SPECTs were performed using a GE Starcam 4000i machine with a 64x64 matrix, at the Nuclear Medicine Service of the HCPA. The images were acquired after an intravenous injection of ethyl-cisteinate-dimer labeled with technetium-99 (^{99m}Tc -ECD). The first SPECT was done before the pharmacological intervention, and the second SPECT was done in the fourth day of intervention, after the second daily dose of the medication. The mean time elapsed between injecting the radiotracer and the acquisition of images in SPECTs 1 and 2, as well as the mean dose of radiotracer/kilogram were controlled during the two phases of the study. Immediately before the injection, the patient was placed in a

quiet, dimly lit room where he had one minute's training in a standardized attention test (Continuous Performance Test – CPT). The CPT is a neuropsychological test frequently used in ADHD studies, allowing measures of impulsivity and inattention [37,38]. We applied a simplified version of the test. A series of “1” to “9” numbers randomly flashed one at a time with a fixed interval on the screen of the computer. Subjects were required to press a button every time a “6” appeared. A similar simplified version of the test was applied by other investigators [39]. After training, the CPT was applied for 12 minutes. In the 6th minute, the radiotracer was injected. It is important to note that the second daily dose of MPH on the fourth day of the protocol was administered one hour and a half before the injection of the radiotracer.

Data analysis

The statistical analysis of the images was performed on every voxel using statistical parametric mapping (SPM99) [40,41]. Images of each individual subject were aligned with each other using rigid-body coregistration. Following realignment, images were normalized to a standard stereotactic template (MNI), using affine transformations and nonlinear image warping (7x8x7 basis functions) [42]. The normalized images were smoothed by convolving, with an isotropic 12 mm FWHM Gaussian kernel, which reduces the effects of image noise and conditions the data for subsequent statistical tests. These images were thresholded at 60% of the mean whole brain counts to segment out grey matter from the background of white matter and CSF. To remove the effects of intersubject variability in global counts, the images were scaled by their mean whole brain counts using a proportional scaling algorithm. Statistically significant differences between sets of images

were assessed at each voxel with a threshold $p < 0.001$. To correct for correlated multiple comparisons, clusters of voxels that survived this threshold were assessed further using the theory of random Gaussian fields [43,44], which calculated the significance of clusters based on their peak height and spatial extent ($p < 0.05$). Finally, clusters of voxels that survived these statistical tests were overlaid on template images to indicate the brain regions which exhibited significant changes.

The comparison among all categorical variables was performed using Chi-square test. The continuous data that showed normal distribution were compared through a Student t test and those that did not show a normal distribution were analyzed by non-parametric tests (Mann-Whitney U Tests). A 5% significance test level was accepted in all these comparisons.

RESULTS

The sample was composed of 36 subjects, 19 in the MPH group and 17 in the placebo group. Table 1 summarizes the socio-demographic and clinical variables, showing no statistical difference between the groups. It is emphasized, for instance, that the two groups presented similar mean age (MPH = 11.5; placebo = 11.8; $p = \text{N.S.}$) and clinical severity of the symptoms (mean score at ABRS 1 in the group of MPH = 22.4; mean score at ABRS 1 in the placebo group = 20.8; $p = \text{N.S.}$). The predominant type of ADHD in both groups was the combined (MPH = 84.2%; placebo = 76.5%; $p = \text{N.S.}$) and the main comorbidity was with Disruptive Behavior Disorder (MPH = 58.8%; placebo = 68.4%; $p = \text{N.S.}$), as shown in Table 2.

INSERT TABLE 1 AND 2 ABOUT HERE

The mean dose of MPH or placebo also did not differ. In both groups, the mean dose on the first day was 0.35 mg/kg/day and 0.72 mg/kg/day on the second, third and fourth days. The mean dose of radiotracer injected during the two SPECTs and the time interval between the injection of the ^{99m}Tc -ECD and the acquisition of the images also did not differ between the groups. During the first SPECT, the mean dose of ^{99m}Tc -ECD in the MPH group was 15.54 MBq/kg (SD = 1.85) and 15.17 MBq/kg (SD = 2.22) in the placebo group. The time interval between the injection of the radiotracer and the acquisition of the images was 41 minutes (SD=20.01) in the MPH group and 34.94 minutes (SD=16.44) in the other group. During the second SPECT, the mean dose of ^{99m}Tc -ECD in the MPH group was 15.17 MBq/kg (SD = 1.85) and 16.65 MBq/kg (SD = 0.37) in the placebo group. The time interval between the injection of the radiotracer and the acquisition of the images was equal to 44.89 minutes (SD = 18.66) in the MPH group and 46.35 (SD = 24.23) in the placebo group. All subjects completed the study.

After the four days of treatment, the MPH group had a significantly larger reduction in the scores of the ABRS (ABRS1 - ABRS2) than the placebo group (respectively, mean reduction in MPH =10.5 and in the placebo = 4.4; $p<0.01$). The data regarding response to medication is presented in detail elsewhere (Szobot et al., submitted).

Regional Cerebral Blood Flow

In intra-group comparisons, a significant reduction in the regional cerebral blood flow (rCBF) of the left posterior parietal cortex was found between the first and the second SPECT in the MPH group ($Z = 5.29$, $p = 0.019$, corrected for multiple comparisons; MNI coordinates [-40 mm, -52 mm, 56 mm]). No other differences were found in both groups between the two SPECTs.

Regarding inter-group comparisons, no significant difference was found in the rCBF in any area between the two groups before the administration of the medication or placebo (SPECT 1). When we analyzed the difference of the rCBF between SPECT 1 and 2 in various brain areas, a significantly higher reduction of the rCBF was found in the left posterior parietal region in the MPH group than in the placebo group ($Z = 4.95$, $p = 0.015$, corrected for multiple comparisons; MNI coordinates [-38 mm, -52 mm, 50 mm]). Therefore, the administration of methylphenidate is associated with a reduction in the perfusion of the left posterior parietal cortex, as illustrated in FIGURE 1.

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

DISCUSSION

In a sample of boys with ADHD, a significantly greater reduction of rCBF was detected in the left posterior parietal region after the acute administration of methylphenidate than of placebo. There have been no previous peer-reviewed reports of

placebo-controlled trials of MPH correlating clinical and rCBF in ADHD boys, using SPECT and ^{99m}Tc -ECD as a radiotracer.

A reduction of cerebral metabolism in the left parietal region in adults with ADHD after a single dose of MPH has been reported by Matochik et al. [26]. However, most of the studies of the effect of MPH on the brain activity in patients with ADHD report changes in striatum [8,11,25,27,28,45], frontal cortex, caudate nuclei and thalamic areas [24] and anterior cingulate [46]. Krause et al. [45] evaluated the effect of chronic MPH administration in 10 drug naïve adults in a case-control study. The ADHD patients presented an increased specific binding of the radiotracer ($\text{Tc-}^{99m}\text{-TRODAT1}$) to the DAT before treatment compared to the control group. After 4 weeks of MPH treatment, the specific binding decreased, demonstrating that MPH lowers the increased striatal DAT availability in ADHD adults. Recently, Kim et al. [24] investigated the effect of MPH treatment during 8 weeks on blood flow by ^{99m}Tc -HMPAO SPECT in 32 drug-naïve ADHD boys. After the treatment, there was an increased rCBF in the bilateral pre-frontal, caudate and thalamic areas.

Methodological issues could explain the differences between these studies. Some investigations studied adults [12,26,45,27,28]. It is well known that symptoms of ADHD differ between adults and children [47] and some brain imaging studies have demonstrated different findings according to age [12,13]. Some samples included subjects with a variety of neurologic and/or psychiatric disorders comorbid with ADHD [8]. The duration of treatment varied from several weeks [24,45] to a single dose [26,27,28]. Also, some samples were composed by drug naïve subjects [24], while others had patients that have

already been exposed to stimulants [25]. Differences in image analysis approaches (Region of Interest vs whole brain SPM) could also contribute to the variability of results [11,25,46]. The type of radiotracer used varied across studies. Some used the TRODAT [11,45], which is specific to a dopaminergic system, rendering it impossible to detect changes in other neurotransmitter systems.

There are a number of studies indicating that the attention is a function modulated by multifocal neural networks and that the posterior parietal cortex integrates this complex system [48,49]. The attentional circuits of the parietal cortex are supposed to be more closely related to noradrenaline, a neurotransmitter clearly involved in ADHD - for a review, see Plizka et al. [50] and Mefford and Potter [51]. According to this model, pharmacological treatment is effective because of the inhibition of Locus Coeruleus (LC) neurons via pre-synaptic alpha 2-receptors, which interferes in connections between LC and both prefrontal cortex and posterior parietal cortex. Since imaging in our study were preceded by an attention task, the parietal areas involved in attention circuits could have been activated. Leeuwen et al. [52], using low resolution electromagnetic tomography (LORETA), showed that the deficits in ADHD subjects during CPT test were associated with posterior attention systems. Thus, the effective treatment with MPH in our study could has determined an improved performance in the region, with consequent reduced recruitment. If so, this could explain the decreased perfusion in the left posterior parietal lobe found in our study, indicating that this area of the brain might be central to improve attention after the use of MPH. Moreover, other evidences suggest that medications may improve ADHD symptoms by different pathways than the dopaminergic system [21,50]. Even the stimulants may act on other sites of action besides the dopamine transporter

(DAT). A calming effect of psychostimulant was demonstrated in the spontaneously hyperactive mouse model of ADHD with a knock-out mutation of the DAT gene [53].

Our study had some limitations. First, our sample was clinically referred and included just boys, so the findings may not be generalized to ADHD patients overall. We evaluated only the acute effect of MPH, and other areas may be involved in its chronic administration. Also, our study included a standard test of attention before images. The brain perfusion pattern might be different if images were preceded by other procedures or tests. For example, in the study by Mattay et al. [54], during performance of the Wisconsin Card Sorting Task, the stimulant medication increased cerebral blood flow to the anterior dorsal lateral prefrontal cortex, but during the Raven Progressive Matrices Task, the same stimulant medication decreased the cerebral blood flow to these brain regions. Our sample size was moderate, but not smaller than others from similar studies. Since SPM 99 analyses are conservative, bigger samples might have detected differences in brain perfusion of other areas (such as the right posterior parietal) between MPH and placebo groups. Thus, studies with larger samples are needed, enrolling also girls. The strengths of the study were: a) a randomized, double-blind, placebo-controlled design; b) clinical and demographic similarities between the MPH and placebo groups; c) a drug naïve sample; d) a clear control of the psychiatric comorbidities; e) brain imaging analysis performed on every voxel using SPM 99.

Our findings clearly suggest that acute administration of MPH is associated with a decrease in the left posterior parietal cortex perfusion, indicating that other pathways,

besides the dopaminergic fronto-striatal one, should be considered for the understanding of the therapeutic effect of MPH in ADHD children and adolescents.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 1994: 78-85.
2. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins M, Tramontina S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 716-722.
3. Hechtman L. Long term outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 1: 553-565.
4. Manuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactivity boys grown up. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1222-1227.
5. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. 1997. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-1079.
6. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Uamada EM, Cohen RM. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 333-40.
7. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984; 41: 825-9.

8. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
9. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hiperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 55-60.
10. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354: 2132-2133.
11. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine tranporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27: 1518-1524.
12. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Hons PH e Cohen RM. DOPA Decarboxylase Activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorinr-18]Fluorodopa Positron Emission Tomocraphic Study. *J Neurosci* 1998; 18 : 5901-5907.
13. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [¹⁸F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1209-1215.
14. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport J. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
15. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Elipulos D, Eliopulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, Voeller KKS. Attention deficit disorder and asimetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993; 8: 339-347.

16. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
17. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, Hamburger SD, Rapoport JL. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 1791-1796.
18. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE e Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology* 1996; 11, 112-115.
19. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D e Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: Morphometric analysis of MRI. *Journal of Learning Disabilities* 1991; 24: 141-146.
20. Baungardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, Reiss AL. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 47: 477-482.
21. Zarin DA, Suarez AP, Pincus HA, Kupersanin E, Zito JM. Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1262-1270.
22. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics* 2001; 108: 1033-1044
23. Schweri MM, Skolnick P, Rafferty MF, Rice KC, Janowsky AJ, Paul SM. [³H]Threo (+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydrophenylethylamine uptake sites

in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem* 1985; 45: 1062-1070.

24. Kim BN, Lee JS, Cho SC e Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal* 2001; 42: 19-29.

25. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 14494-99.

26. Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE, King AC, Cohen RM, Zametkin AJ. Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 377-386.

27. Volkow N, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 2002; 43: 181-187.

28. Volkow N, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Franceschi D. Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate Significantly Increase Extracellular Dopamine in the Human Brain. *J Neurosci* 2001; 21: 1-5.

29. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 737-745.

30. Achenbach TM. Manual for the Teacher's Report Form and 1991 Profile. 1991. Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry.

31. The ADHD Molecular Genetics Network. Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000; 96: 251-257.
32. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001; 105: 471-478.
33. Weschler DI. 1991. Examiner's manual: Weschler intelligence scale for children, 3th ed. New York: Psychological Corporation.
34. Thiruchelvam D, Charach A, Schachar RJ. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 922-928
35. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RS, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG. Epiinfo, version 6: a word processing database, and statistical program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Center for Disease Control and Prevention, 1995
36. Conners CK, Barkley RA. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 809-843.
37. Conners CK. Continuous performance test [computer program]. Kensington, Behavior Medicine Inc., 1980
38. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold E, Cantwell DP, Conners CK, Elliot GR, Epstein JN, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Kraemer HC, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B.

Symptoms profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 137-146

39. Gordon M. The Gordon Diagnostic System. New York, Gordon Systems, 1982

40. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.

41. Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 663-667.

42. Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-189.

43. Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping* 1994; 1: 214-220.

44. Worsley KJ. Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of chi-squared, F and t fields. *Advanced Applied Probability* 1994; 26: 13-42.

45. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF and Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* 2000; 285: 107-110.

46. Langleben DD, Austin G, Krikorian G, Ridlehuber HW, Goris ML, Strauss HW. Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1333-40.

47. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameters for Psychiatric Assessment of Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36 : 85S-121S.
48. Morecraft RJ, Geula C, Mesulam M. Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch Neurol* 1993; 50: 279-284.
49. Fink RG, Dolan RJ, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD. Space-base and object-based visual attention: shared and specific neural domains. *Brain* 1997; 120: 2013-2028.
50. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996; 35: 264-272.
51. Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis of attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses* 1989; 29: 33-42.
52. Leeuwen TH, Steinhausen HC, Overtom CCE, Pascual-Marqui RD, Klooster BV, Rothenberger A, Sergeant JA, Brandeis D. The Continuous Performance Test revisited with neuroelectric mapping: impaired orienting in children with attention deficits. *Behavioral Brain Research* 1998; 94: 97-110.
53. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect os psychoestimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-401.

54. Mattay VS, Berman KF, Ostrem JL, Esposito G, Van Horn JD, Bigelow LB, Weinberger DR. Dextroamphetamine enhances “neural network-specific” physiological signals: A positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci* 1996; 16:4816-4822.

TABLE 1. Demographic characteristics, IQ, basal scores in ABRS and in attention problem scale of TRF in methylphenidate and placebo groups

Characteristics ^{a,b}	MPH		Placebo	
	(n = 19)		(n = 17)	
Age (years)	11.5	(2.4)	11.8	(2.7)
Ethnicity (European-Brazilian)	18	(94.7)	14	(82.4)
Education (median grade)	5	(2-9)	5	(3-10)
Estimated IQ	97.5	(12.3)	91.5	(11.8)
Monthly Family income (number of minimal wages per family member):	3.0	(0.4-9.9)	2.5	(1-8.5)
Basal ABRS	22.4	(4.9)	20.8	(5.0)
Basal T score in the attention problem scale – TRF	66.9	(11.0)	70.3	(11.1)

Note: ABRS =10-items Connors Abbreviated Rating Scale; TRF = Teacher Report Form; 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: ADHD type and comorbid conditions between the groups

CHARACTERISTICS	MPH(n=19) %	Placebo (n=17) %	P value*
ADHD TYPE			
Combined	84.2	76.5	0.68
MAIN COMORBID CONDITIONS			
Disruptive Disorder	58.8	68.4	0.73
Depressive Disorder	5.2	5.9	1
Tic Disorder	0	5.9	0.43
Multiple Anxiety Disorder	5.2	0	1

Note: ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

MPH = methylphenidate

*= not significant

FIGURE 1

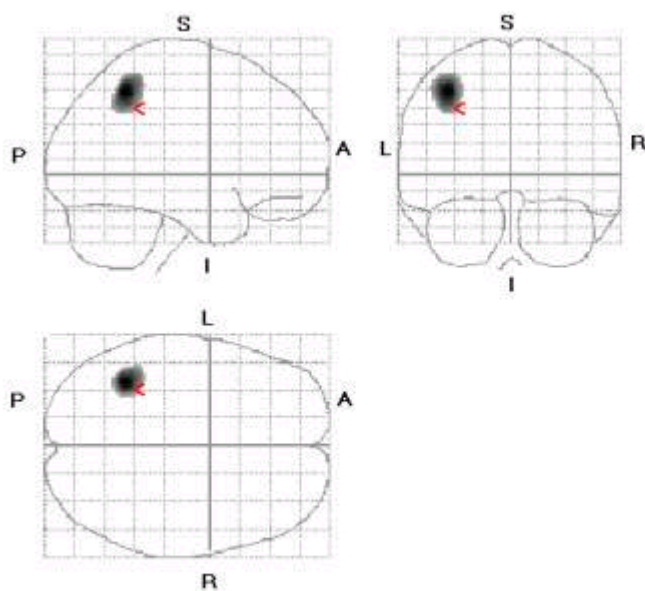


Figure1. Statistical Parametric Mapping showing foci of reduced regional cerebral blood flow in the left posterior parietal lobe in the ADHD group of children and adolescents after acute administration of MPH compared to the ADHD group of children and adolescents after the acute administration of placebo, at the threshold of $Z= 4.95$. Peak Z score in this region was significant at the $p = 0.015$ level, corrected for multiple comparisons.

A= Anterior; I = Inferior; S = Superior; P = Posterior; L = Left; R = Right

**O EFEITO AGUDO DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
BRASILEIROS, DO SEXO MASCULINO, COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

Claudia M. Szobot, M.D., Carla Ketzer, M.D., Maria A. Parente, Ph.D., Joseph Biederman,
M.D., Luis A. Rohde, M.D., Sc.D.

Dr. Szobot é psiquiatra da Infância e Adolescência e aluna de mestrado do Curso de Pós-graduação em Psiquiatria; Dr. Ketzer é médica residente de Psiquiatria. Dr. Rohde é professor de Psiquiatria da Infância e Adolescência; Dr. Parente é professora de Psicologia. Todos pertencem à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil. Dr. Biederman é professor de Psiquiatria na Harvard Medical School. Correspondência para Dra. Claudia Maciel Szobot, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 90035-003. **Apoio financeiro:** Fundação de Amparo À Pesquisa do Rio Grande do Sul; Laboratório Novartis e Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Consultor em Bio-estatística: Mario Wagner, M.D., Sc.D. Professor de Epidemiologia e Bio-estatística, UFRGS, Brasil.

Título de índice: O efeito agudo do metilfenidato em crianças e adolescentes brasileiros, do sexo masculino, com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Ensaio Clínico Randomizado.

Número de palavras: 4297 (total).

RESUMO

Objetivos: avaliar a eficácia aguda do metilfenidato (MFD) em crianças e adolescentes brasileiros com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). **Métodos:** em um experimento duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, 4 dias de duração, doses fixas e escalonadas de medicação e com grupos em paralelo, 36 pacientes foram alocados para dois grupos: MFD (n=19) e placebo (n =17). Os sujeitos foram avaliados antes e depois da intervenção através *10-item Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS), da *Children's Global Assessment Scale* (CGAS) e de uma versão simplificada do *Continuous Performance Test* (CPT). **Resultos:** O grupo do MFD apresentou uma redução significativamente maior nos escores da ABRS do que o grupo placebo ($p < 0,01$) e um significativo maior aumento no escore da CGAS do que o grupo placebo ($p < 0,001$). O grupo do MFD também demonstrou, significativamente, uma maior proporção de pacientes com melhora clínica robusta (redução em ao menos 50 % na ABRS após a intervenção) em comparação ao grupo placebo ($p < 0.01$). O tamanho de efeito para a ABRS foi 1,05 (95% IC = 0,73-1,37). **Conclusão:** nossos resultados ampliam a eficácia do MFD nos sintomas básicos do TDAH, extensivamente demonstrada em experimentos clínicos em amostras oriundas de países desenvolvidos, para amostras de países em desenvolvimento, onde uma cultura diferente pode afetar a apresentação clínica deste transtorno.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, metilfenidato, ensaio clínico

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos da infância e adolescência mais comuns, afetando de 3%-6% das crianças em idade escolar e geralmente prosseguindo ao longo da adolescência e vida adulta (Dulcan e cols., 1997; Rohde e cols.,1999). O TDAH é caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade (American Psychiatric Association 1994), sendo que comorbidades com outras condições psiquiátricas, como Transtorno de Oposição e Desafio, Transtorno de Conduta e Transtorno do Humor Bipolar são encontradas com frequência (Biederman e cols, 1991; Jensen e cols., 1997).

Vários estudos claramente documentam a efetividade aguda dos psicoestimulantes em reduzir os sintomas básicos do TDAH em crianças em idade escolar de países desenvolvidos, bem como em melhorar o funcionamento destes pacientes em uma série de diferentes domínios. (American Academy of Pediatrics 2001; Spencer e cols., 1996). Recentemente, o National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) ampliou a já comprovada efetividade aguda dos psicoestimulantes para 14 meses (MTA Cooperative Group 1999). Embora o metilfenidato (MFD) pareça ser o psicoestimulante mais prescrito no Estados Unidos (USA) (Zarin e cols., 1998), os dados disponíveis sugerem que os psicoestimulantes melhoram igualmente entre si os sintomas básicos do TDAH (American Academy of Pediatrics 2001).

Apesar da volumosa literatura disponível sobre o diagnóstico e tratamento farmacológico do TDAH em países desenvolvidos, em especial nos Estados Unidos (EUA), é surpreendente a escassez de estudos similares em amostras de diferentes culturas, como em países em desenvolvimento. (Rohde in press). Em uma revisão através do MEDLINE sobre todos os ensaios clínicos focalizados no tratamento do TDAH com MFD nos últimos dez anos, encontram-se apenas 2 estudos conduzidos fora dos EUA, Canadá, Austrália e países europeus desenvolvidos. Lufi e cols., (1997) avaliou o efeito do MFD em 20 crianças de Israel com TDAH, através de um experimento duplo cego, *cross-over* e controlado com placebo. Apesar de evidenciar diferenças significativas entre os sujeitos antes e depois da medicação, as mesmas não se sustentam ao ser comparadas com o placebo. Tirosh e cols., (1993) também analisou o efeito do MFD em um estudo duplo-cego, comparado com placebo, em 20 crianças israelenses com TDAH, encontrando uma melhora significativamente superior com o MFD em várias medidas utilizadas. Considerando que diferenças culturais podem modular tanto a manifestação clínica do TDAH quanto a resposta ao tratamento nos transtornos disruptivos, (Livingston 1999; Reid 1995), a eficácia do MFD também deve ser avaliada em outros meios, como nos países em desenvolvimento.

Como o MFD é o único psicoestimulante disponível no Brasil, conduziu-se este ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito agudo do MFD em crianças e adolescentes brasileiros com TDAH. Tendo como base a literatura de países desenvolvidos, hipotetizou-se que a melhora nos sintomas básicos do TDAH será significativamente maior no grupo que receber MFD, em comparação ao grupo placebo.

MÉTODOS

Sujeitos

A amostra foi obtida através do ambulatório do Programa de TDAH (PRODAH) do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é o hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, com 1.800.000 habitantes, é a capital do Estado do Rio Grande do Sul, o Estado mais ao Sul do Brasil.

Todos os pacientes do PRODAH que satisfizeram os critérios de inclusão e os de exclusão, entre julho de 1998 e julho de 2001, foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão foram: a) diagnóstico de TDAH através dos critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association 1994); b) idade entre 8 e 18 anos; c) sexo masculino. Os critérios de exclusão foram: a) presença de qualquer doença clínica ou neurológica significativa; b) presença de Transtorno do Humor Bipolar e/ou abuso/dependência de substâncias psicoativas; c) uso de qualquer medicação psiquiátrica nos últimos 6 meses; d) QI estimado inferior a 70.

Os pais dos pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação, e as crianças, ou adolescentes, manifestaram a concordância verbal em participar do estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (aprovada como

uma IRB pelo Serviço de Proteção Humana em Pesquisas, Estados Unidos, IRB 00000921).

Métodos Diagnósticos

O diagnóstico de TDAH, com ou sem comorbidades, é obtido através de um processo em três estágios: a) avaliação com uma entrevista semi-estruturada, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS-E, modificada para verificar os critérios do DSM-IV e aplicada aos pais por um entrevistador, assistente de pesquisa, devidamente treinado (Orvaschel 1985). Os assistentes de pesquisa tiveram a sua taxa de concordância para o diagnóstico de TDAH previamente avaliada (Kappas from 0,77 to 1, $p < 0,001$); b) discussão, em comitê clínico, de cada diagnóstico derivado do K-SADS-E; c) avaliação clínica de TDAH e comorbidades, utilizando os critérios do DSM-IV, por um psiquiatra da infância e adolescência que previamente recebera os resultados do K-SADS-E. Nesta etapa, realizam-se entrevistas com os pais (geralmente a mãe) e a criança ou adolescente. Informações sobre os sintomas no ambiente escolar são obtidas através do Attention Problems Scale do CBCL-Teacher Report Form (TRF) (Achenbach 1991), que inclui itens associados aos sintomas do TDAH na sala de aula. Quando há uma discordância em qualquer uma destas três etapas, a prioridade é dada ao diagnóstico oriundo de entrevistas clínicas (The ADHD Molecular Genetics Network 2000; Roman e cols., 2001).

Também, para fins deste estudo, foram coletadas com os pais dos sujeitos, sistematicamente, informações sócio-demográficas. A avaliação cognitiva, para estimar o

QI total do paciente, consistiu nos subtestes de vocabulário e cubos do Wechsler Intelligence Scale - Third edition (WISC - III) (Wechsler 1991) administrados por uma psicóloga treinada (Thiruchelvam e cols., 2001).

Delineamento do estudo

Trata-se de um experimento com 4 dias de duração, duplo-cego, controlado com placebo, randomizado, com doses de medicação fixas escalonadas e com grupos em paralelo. Os pacientes foram randomizados para os grupos através de um programa de computador, EPI INFO 6 (Dean e cols., 1995).

Intervenção farmacológica

Os pacientes receberam doses de MFD ou de placebo da ordem de 0,35mg/kg/dia no primeiro dia do protocolo. A dose foi aumentada para 0,70 mg/kg/dia no segundo dia e assim mantida até o quarto dia. Tanto o MFD quanto o placebo foram manufaturados por uma companhia farmacêutica (Novartis), tendo o mesmo formato e coloração e sendo entregues aos pacientes em 4 envelopes. Cada envelope continha a exata dose de MFD ou placebo para cada dia, além de estar escrito o número do dia do protocolo e a prescrição. Um assistente de pesquisa telefonou para as famílias em cada um dos quatro dias do estudo, no intuito de verificar a ocorrência de efeitos colaterais importantes e de lembrar sobre a adequada administração da medicação recebida. A adesão também foi conferida através de contagem de pílulas.

Avaliação Clínica dos Sintomas

A gravidade clínica dos sintomas de TDAH foi medida, antes de iniciar a intervenção, pela *10-items Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS). No final do protocolo, aplicou-se novamente a ABRS, para avaliar a efetividade clínica da intervenção recebida.

Avaliação da Eficácia

A principal medida de eficácia utilizada foi a *10-item Conners Abbreviated Rating Scale* (ABRS), utilizada comparando-se os escores do primeiro dia de protocolo com os do quarto dia (Conners and Barkley 1985). A ABRS é um válido e confiável instrumento freqüentemente utilizado como medida principal de desfecho em experimentos clínicos de TDAH. Esta escala inclui escores de 0 to 30, sendo que quanto maior o escore, pior a gravidade. Uma melhora clínica robusta foi definida como uma diminuição em ao menos 50% nos escores da ABRS após a intervenção. Esta abordagem foi utilizada em outros estudos avaliando a eficácia de intervenções farmacológicas no TDAH através de diferentes medidas de desfecho (Spencer e cols., 1996).

Outras medidas de eficácia consideradas, avaliando-se a sua alteração entre o primeiro e o quarto dia do protocolo, foram a *The Children's Global Assessment Scale* (CGAS) (Shaffer e cols., 1983) e uma versão simplificada do *Continuous Performance Test* (CPT) (Conners 1980). A CGAS é uma medida de funcionamento global de crianças e adolescentes bastante utilizada e com adequadas propriedades psicométricas (confiabilidade teste-reteste inter-avaliadores e validade discriminativa). A escala abrange valores 0 a 100,

sendo que quanto maior o valor, melhor o funcionamento global do sujeito (Shaffer e cols., 1983). O CPT é um teste neuropsicológico freqüentemente aplicado em estudos de TDAH, permitindo medidas de desatenção e impulsividade (Newcorn e cols., 2001). Foi aplicada a versão simplificada do teste, que consistiu em uma série de números, de 1 a 9, aparecendo aleatoriamente na tela do computador, em um intervalo de tempo regular. Os sujeitos foram orientados a pressionar o “*mouse*” toda vez que aparecesse o número 6. Uma versão similar deste teste, também simplificado, foi utilizada por outros investigadores (Gordon 1982).

Análise dos dados

Para a comparação entre variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado teste de qui-quadrado (χ^2) ou Fisher’s Exact Test. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas através do teste T de Student e as variáveis (por exemplo, escores no CPT) que não apresentaram distribuição normal foram analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney U. Para o CPT, erros de omissão e de comissão foram ajustados respectivamente para o número de vezes que o dígito selecionado (“6”) apareceu e para o número de vezes que outros dígitos apareceram. O nível de significância considerado foi de 5 % em todas as comparações. Todos os testes foram bi-caudais.

Foi calculada uma estimativa do tamanho de efeito para a principal medida de desfecho (ABRS). O tamanho de efeito (TE) foi calculado subtraindo-se o escore médio do Δ (escore antes do tratamento – escores depois do tratamento) dos sujeitos no grupo do MFD do escore médio do Δ dos sujeitos no grupo placebo e dividindo por uma estimativa

do desvio padrão dos escores de Δ . O TE foi analisado de acordo com níveis sugeridos por Cohen (1998) (TE maior do que 0,80 = grande efeito; entre 0,50 e 0,80 = médio efeito e menor do que 0,20 = pequeno efeito).

RESULTADOS

A amostra constitui-se de 36 crianças e adolescentes, sendo 19 no grupo do MFD e 17 no placebo. Todos os familiares de pacientes convidados a entrar no estudo aceitaram a proposta. Na Tabela 1, apresentam-se as características demográficas da amostra, QI e os escores na ABRS e CGAS basais, TRF e CPT para ambos os grupos. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa em nenhuma destas variáveis entre os dois grupos.

INSERIR TABELA 1 AQUI

O tipo de TDAH mais comum nos dois grupos foi o combinado (MFD=84,6 % e placebo=76,5 %; $p = 0,68$) e a principal comorbidade em ambos grupos foi outro Transtorno Disruptivo (Transtorno de Conduta + Transtorno de Oposição e Desafio) (MFD=58,8 % e placebo= 68,4 %; $p = 0,73$). Não foi encontrada nenhuma diferença entre os grupos na prevalência de outras comorbidades (Transtorno Depressivo 5,2 % e 5,9 %, $p = 1$; Transtorno Múltiplo de Ansiedade: 5,2 % no grupo MFD e nenhum caso no grupo placebo, $p = 1$; Transtorno do Tique: nenhum caso no grupo MFD e 5,9 % no grupo placebo, $p = 0,43$).

A dose média de MFD ou placebo administrada aos dois grupos também não diferiu. Em ambos os grupos a dose média no primeiro dia foi 0,35mg/Kg/dia e no segundo, terceiro e quarto dias 0,72mg/Kg/dia. Apenas um paciente (5,2%) no grupo do MFD não trouxe de volta os envelopes no quarto dia do protocolo. Como a família relata que a criança recebeu a medicação, este paciente não foi excluído das análises.

Resposta ao tratamento

Há diferenças significativas entre os dois grupos na maioria das medidas principais e (ABRS) e secundárias (CGAS e CPT) de eficácia do MFD. A média final nos escores da ABRS e da CGAS, bem como o Δ médio (escore antes do tratamento – escore depois do tratamento) para ABRS e CGAS no grupo do MFD e do placebo podem ser vistos na Tabela 2. O grupo do MFD teve significativamente maior diminuição nos escores da ABRS do que o grupo placebo ($t = -3,1$; d.f. = 34; $p < 0,01$) e também um aumento significativamente maior nos escores da CGAS em comparação ao grupo placebo ($t = -4,2$; d.f. = 34; $p < 0,001$). O grupo do MFD também mostrou uma proporção significativamente maior de pacientes com uma melhora clínica robusta (diminuição de ao menos 50% na ABRS após a intervenção) do que o grupo placebo (Fisher's Exact Test; $p < 0,01$) (Figure 1). Ainda, o tamanho de efeito do MFD sobre a ABRS foi 1,05 (95%IC = 0,73-1,37).

INSERIR TABELA 2 AQUI

Em relação aos escores no CPT, o grupo do MFD apresentou uma diminuição significativamente maior nos escores de omissão ajustada do que o grupo placebo ($U = 64$; $p = 0,02$). O Δ médio ajustado (escore antes do tratamento - escore depois do tratamento) para os erros de omissão no grupo MFD e placebo foi, respectivamente, 0,06 e 0,006. Também, o grupo do MFD apresentou uma tendência para um maior decréscimo nos escores de erros de comissão do que o grupo placebo ($U = 77$, $p = 0,055$). O Δ médio ajustado (escore antes do tratamento - escore depois do tratamento) para os erros de comissão no grupo MFD e placebo foi, respectivamente, 0,003 e 0,002.

DISCUSSÃO

Em um ensaio clínico randomizado com crianças e adolescentes brasileiros com TDAH, pode-se demonstrar um robusto efeito agudo do MFD nos sintomas básicos deste transtorno. Os pacientes que receberam MFD apresentaram melhora significativamente maior em várias medidas principais e secundárias de eficácia. Ao que nos consta, este é um dos primeiros estudos avaliando a eficácia aguda do MFD em crianças e adolescentes de países em desenvolvimento com TDAH.

Os presentes resultados, demonstrando o efeito agudo do MFD em diminuir os escores na ABRS, concordam com achados de vários outros estudos conduzidos em países desenvolvidos. Spencer e cols., (1996), em uma sistemática revisão da literatura, encontrou 133 estudos controlados documentando a eficácia dos psicoestimulantes nos sintomas básicos do TDAH. O aumento significativo nos escores da CGAS evidenciado no grupo do

MPH também está em concordância com resultados de várias investigações que demonstram a eficácia do MFD em melhorar múltiplos domínios de funcionamento em crianças e adolescentes com TDAH (American Academy of Pediatrics, 2001). Os únicos dois estudos conduzidos fora dos EUA, Canadá, Austrália e países europeus desenvolvidos foram realizados em Israel e referem resultados discordantes. Enquanto o estudo de Tirosh e cols., (1993) sugere que o MFD é eficaz em crianças com TDAH, Lufi e cols., (1997) não encontrou diferenças significativas entre MFD e placebo. No entanto, as principais medidas de desfecho de Lufi e col. (1993) foram relacionadas apenas com a habilidade cognitiva e com características de personalidade.

Neste estudo, o tamanho de efeito do MFD sobre a ABRS foi grande, sendo que 53% dos pacientes recebendo MFD apresentaram uma melhora clínica robusta (diminuição de ao menos 50 % no escore da ABRS após a intervenção). Investigações prévias em países desenvolvidos indicam que aproximadamente 70% das crianças com TDAH apresentam uma melhora clínica igual ou superior a estes níveis com os psicoestimulantes. Na maioria dos estudos com adolescentes, a resposta aos psicoestimulantes também é acentuada (Spencer e cols., 1996). Assim, a nossa taxa de resposta clínica robusta ao MFD, embora alta, é um pouco menor do que a observada nos países desenvolvidos, possivelmente refletindo a pequena duração (4 dias) deste ensaio clínico.

Os nossos dados demonstrando a eficácia aguda do MFD em melhorar o desempenho no CPT (erros de omissão e comissão) também estão em total concordância com outras investigações (Gross-Tsur e cols., 1997; Klorman e cols., 1991; Losier e cols., 1996). Losier e cols., (1996) realizou uma meta-análise de 26 estudos demonstrando reduções

estatisticamente significativas na taxa de erros de omissão e de comissão em crianças com TDAH e tratadas com MFD.

Os presentes resultados devem ser compreendidos considerando-se algumas limitações. Primeiro, trata-se de uma amostra clinicamente referenciada, composta por crianças e adolescentes que buscaram atendimento em um hospital universitário localizado no sul do Brasil. Assim, o tamanho de efeito do MFD nos sintomas de TDAH talvez não seja tão grande em amostras distintas sob o ponto de vista sócio-cultural ou em amostras oriundas da comunidade. Segundo, avaliamos apenas o efeito agudo do MFD. Terceiro, a amostra foi integrada apenas por pacientes do sexo masculino. São necessários mais estudos, com pacientes pertencentes a outras culturas, incluindo meninas, e avaliando o efeito do MFD por um intervalo de tempo maior.

Em conclusão, nossos resultados generalizam a eficácia do metilfenidato nos sintomas básicos do TDAH, extensivamente demonstrada em experimentos clínicos em amostras oriundas de países desenvolvidos, para amostras de países em desenvolvimento, onde uma cultura diferente pode afetar a apresentação clínica deste transtorno.

REFERENCES

1. Achenbach TM: Manual for the Child Behavior Checklist. Burlington, University of Vermont/ Department of Psychiatry, 1991.
2. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. Pediatrics 108: 1033-1044, 2001.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
4. Biederman J, Newcorn J, Sprich S: Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Conduct, Depressive, Anxiety, and Other Disorders. Am J Psychiatry 148: 564-577, 1991.
5. Conners CK. Continuous performance test [computer program]. Kensington, Behavior Medicine Inc., 1980 .
6. Conners CK, Barkley RA: Rating scales and checklists for child psychopharmacology. Psychopharmacol Bull 21: 809-843, 1985.
7. Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, Erlbaum, 1998 .
8. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RS, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG: Epiinfo, version 6: a word processing database, and

statistical program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Center for Disease Control and Prevention, 1995.

9. Dulcan M, Dunne JE, Ayres W, Arnold V, Benson S, Bernet W, Bukstein O, Kinlan J, Leonard H, Licamele W, McClellan J: Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 (Supplement): 85-121, 1997.
10. Gordon M: *The Gordon Diagnostic System*. New York, Gordon Systems, 1982.
11. Gross-Tsur V, Manor O, Van der Meere J, Joseph A, Shalev RS: Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 130: 670-674, 1997.
12. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP: Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 1065-1079, 1997.
13. Klorman R, Brumaghim JT, Fitzpatrick PA, Borgstedt AD: Methylphenidate speeds evaluation processes of attention deficit disorder adolescents during a continuous performance test. *J Abnorm Child Psychol* 19: 263-283, 1991.
14. Livingston R: Cultural issues in diagnosis and treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:1591-1594, 1999.
15. Losier BJ, McGrath PJ, Klein RM: Error pattern on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 37:971-987, 1996.

16. Lufi D, Parish-Plass, Gai E: The effect of methylphenidate on the cognitive and personality functioning of ADHD children. *Isr Psychiatry Relat Sci* 34: 200-209, 1997.
17. MTA Cooperative Group: 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073-1086, 1999.
18. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold E, Cantwell DP, Conners CK, Elliot GR, Epstein JN, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Kraemer HC, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B: Symptoms profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 137-146, 2001.
19. Orvaschel H: Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 21: 737-744, 1985.
20. Reid R: Assessment of ADHD with culturally different groups: the use of behavioral rating scales. *School Psychology Review* 24:537-560, 1995.
21. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmerman H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S: ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 716-722, 1999.
22. Rohde LA: ADHD in Brazil: The DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (in press).
23. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH: Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter

gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 105: 471-478, 2001.

24. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S: A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40:1228-1231, 1983.

25. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S: Pharmacotherapy of Attention-deficit Hyperactivity Disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 409-428, 1996.

26. The ADHD Molecular Genetics Network: Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 96: 251-257, 2000.

27. Thiruchelvam D, Charach A, Schachar RJ: Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 922-928, 2001.

28. Tirosh E, Elhasid R, Kamah SC, Cohen A: Predictive value of placebo methylphenidate. *Pediatr Neurol* 9: 131-133, 1993.

29. Wechsler D: WISC-III / Manual. New York, The Psychological Corporation, 1991.

30. Zarin DA, Suarez AP, Pincus HA, Kupersanin E, Zito JM: Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 1262-1270, 1998.

TABELA 1. Características demográficas, QI, TRF, escore basal na ABRS, CGAS e CPT nos grupos metilfenidato (MFD) e placebo

Características ^{a,b}	MFD		Placebo	
		(n = 19)		(n = 17)
Idade (anos)	11,5	(2,4)	11,8	(2,7)
Etnia (Europeu-brasileiro)	18	(94,7)	14	(82,4)
Escolaridade (mediana da escolaridade)	5	(2-9)	5	(3-10)
OI Estimado	97,5	(12,3)	91,5	(11,8)
Renda familiar mensal (número de salários mínimos por membro da família)	3,0	(0,4-9,9)	2,5	(1-8,5)
ABRS basal	22,4	(4,9)	20,8	(5,0)
CGAS basal	52,1	(9,5)	54,7	(10,4)
TRF	66,9	(11,0)	70,3	(11,1)
Erros de omissão ajustados	0,09	(0,01-0,98)	0,15	(0-0,65)
Erros de comissão ajustados	0,009	(0,002-0,08)	0,01	(0-0,05)

Nota: ABRS =10-items Connors Abbreviated Rating Scale; CGAS = Children's Global Assessment Scale; TRF = Teacher Report Form; CPT = Continuous Performance Test; a = média e desvio padrão (em parênteses) são utilizados para variáveis contínuas com distribuição normal; mediana e variação (em parênteses) são mencionadas para variáveis contínuas sem distribuição normal; n e porcentagem (em parênteses) são referidos para variáveis categóricas; b = ausência de significância estatística entre os grupos em todas as variáveis avaliadas.

TABELA 2. Média final e escores Δ na ABRS e CGAS no grupo MFD e placebo

Grupo	ABRS		CGAS	
	Pós-tratamento	Δ	Pós-tratamento	Δ
	Média (DS)	Média (DS)	Média (DS)	Média (DS)
MFD (n = 19)	11,9 (6,1) ^a	10,5 (6,7) ^b	69,2 (11,3) ^b	17 (10,2) ^c
Placebo (n = 17)	16,4 (6,2)	4,4 (4,6)	59,7 (12,1)	5 (6,4)

Nota: ABRS = 10-items Conners Abbreviated Rating Scale; CGAS = Children's Global Assessment Scale; MFD = metilfenidato; Δ = escores pré-tratamento - escores pós-tratamento; comparado ao placebo placebo: a) $p < 0,05$; b) $p < 0,01$; c) $p < 0,001$.

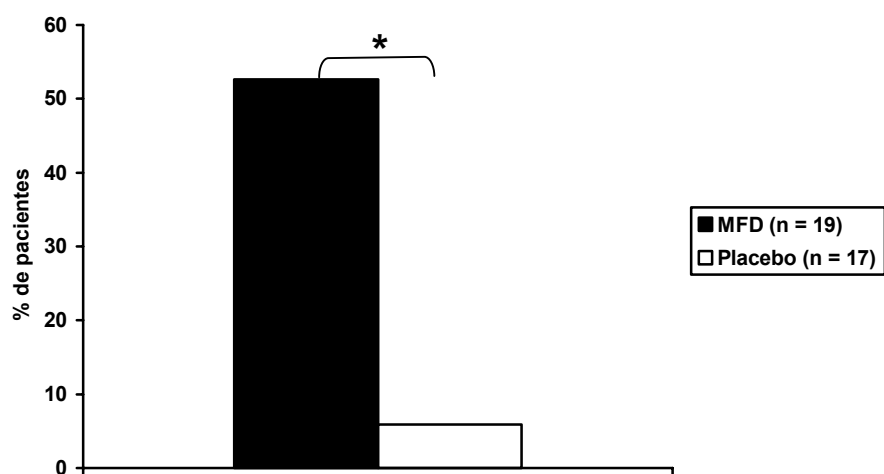


Figura 1. pacientes com uma melhora robusta (diminuição de ao menos 50% na 10-*items Conners Abbreviated Rating Scale* após a intervenção) no grupo metilfenidato (MFD) e placebo * $p < 0,01$.

**THE ACUTE EFFECT OF METHYLPHENIDATE IN BRAZILIAN MALE
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ADHD: A RANDOMIZED
CLINICAL TRIAL**

Claudia M. Szobot, M.D., Carla Ketzer, M.D., Maria A. Parente, Ph.D., Joseph Biederman,
M.D., Luis A. Rohde, M.D., Sc.D.

Dr. Szobot is Child and Adolescent Psychiatrist; Dr. Ketzer is resident of Psychiatry; Dr. Rohde is Professor of Child and Adolescent Psychiatry; Dr. Parente is Professor of Psychology; All are affiliated with the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Dr. Biederman is Professor of Psychiatry, Harvard Medical School. Reprint Requests to Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003.

This work was supported by research funds from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, FAPERGS and NOVARTIS.

Running title: Methylphenidate in Brazilian ADHD youths

Word count: 4108

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the acute efficacy of methylphenidate (MPH) in Brazilian male children and adolescents with ADHD. **Methods:** In a 4-day, double-blind, placebo-controlled, randomized, fix dose escalating, parallel-group trial, 36 ADHD children and adolescents were allocated to two groups: MPH (n=19) and placebo (n =17). Subjects were evaluated pre and post-treatment using the 10-item Conners Abbreviated Rating Scale (ABRS), the Children's Global Assessment Scale (CGAS) and a simplified version of the Continuous Performance Test (CPT). **Results:** The MPH group had a significantly greater decrease in ABRS scores and a significantly higher increase in CGAS scores than the placebo group ($p < 0.01$). The MPH group showed also a significantly higher proportion of patients with a robust improvement (decrement of at least 50 % in the ABRS score after the intervention) than the placebo group ($p < 0.01$). The MPH effect size for the ABRS was 1.05 (95%CI = 0.73-1.37). **Conclusion:** Our results extend the efficacy of MPH on the ADHD core symptoms extensively demonstrated in clinical trial with samples from some developed countries to a sample from a developing country where a diverse culture may modulate the clinical presentation of the disorder.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, methylphenidate, clinical trial

INTRODUCTION

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders of childhood, affecting 3%-6% of school-age children and often continuing into adolescence and adulthood (Dulcan et al., 1997; Rohde et al., 1999). It is characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). Comorbidity with other psychiatric conditions, such as oppositional defiant disorder, conduct disorder and affective disorders is frequently found (Biederman et al., 1991; Jensen et al., 1997).

Several studies clearly documented the short-term efficacy of stimulant medication in reducing core symptoms of ADHD in school age children from developed countries, as well as improving function in a number of domains (American Academy of Pediatrics, 2001; Spencer et al., 1996). Recently, the National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) extended the demonstrated efficacy to 14 months (MTA Cooperative Group, 1999). Although methylphenidate (MPH) is the most prescribed stimulant in psychiatric practice in the U.S. (Zarin et al., 1998), available data suggest that other stimulants improve ADHD core symptoms equally well (American Academy of Pediatrics, 2001).

Despite the impressive literature on diagnosis and pharmacological treatment of ADHD in different developed countries, specially in the U.S., the scarcity of studies on ADHD in cultures from developing countries is surprising (Rohde, in press). In a MEDLINE revision of all randomized clinical trials that focused on the treatment of ADHD

with MPH in humans in the last ten years, we were able to find only two studies conducted outside the U.S, Canada, Australia or European countries. Lufi, & Parish-Plass (1997), evaluated the effect of MPH in twenty Israeli children with ADHD in a double-blind, cross-over, placebo-control design. Although significant differences were found between ratings of children's behavior pre and post-medication, no differences were found between placebo and MPH treatment periods. Tirosh et al., (1993), also evaluated the MPH effect in a double-blind placebo-control design in 20 Israeli children with ADHD. They found a significantly higher improvement with MPH through multiple measures. Considering that cultural factors may modulate the clinical manifestation and the treatment response of disruptive behavior disorders (Livingston, 1999; Reid, 1995), the efficacy of MPH in children and adolescents should also be evaluated in cultures from developing countries. Moreover, since there is resistance for the use of methylphenidate in the treatment of ADHD in some countries, clinical trials with this medication outside the U.S. might be important to expand the acceptability of MPH for the treatment of the disorder.

Since MPH is the only stimulant available in Brazil, we conducted a randomized clinical trial to evaluate its acute effect in Brazilian male children and adolescents with ADHD. Based on the literature from developed countries, we hypothesized that the improvement of the ADHD core symptoms will be significantly higher with MPH than with placebo.

METHODS

Subjects

The sample was ascertained from the ADHD outpatient clinic at the Child and Adolescent Psychiatric Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The HCPA is the university hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre is the capital of Brazil's southernmost state with a population of 1,800,000 inhabitants.

All patients fulfilling inclusion and exclusion criteria were invited to participate in the study. The inclusion criteria were: a) diagnosis of ADHD according to the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994); b) age between 8 and 17 year-old; c) male sex. The exclusion criteria were: a) presence of any neurological or significant clinical disease; b) presence of bipolar disorder or any substance abuse/dependence disorder; c) use of any psychiatric medication in the previous 6 months; d) estimated IQ less than 70.

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

DIAGNOSTIC PROCEDURES

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

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

Study design and pharmacological intervention

This was a 4-day, double-blind, placebo-controlled, randomized, fix dose escalating, parallel-group trial. The patients were randomized based on a computer derived algorithm (EPIINFO6) (Dean, et al., 1995).

Pharmacological intervention

Patients received doses of methylphenidate or placebo of about 0.35 mg/kg/day in the first day of the protocol. The dose was increased to 0.70 mg/kg/day in the second day and kept at this level until the fourth day unless patients complained of important side effects. Treatment was administered orally in equally divided doses, twice a day, at breakfast and lunch. Both methylphenidate and placebo pills were manufactured by a pharmaceutical company (NOVARTIS), had the same format and color, and were given to patients in four different blisters. Each blister contained the exact dose of medication or placebo for each day, and had a label identifying the day of the protocol and the prescription. A research assistant called the families each day during the four-day protocol to check side effects and to remind families to administer the assigned treatment. Compliance was checked by pill-count in the fourth day.

Efficacy assessment

The primary efficacy assessment was the change in the 10-item Conners Abbreviated Rating Scale (ABRS) (Conners, & Barkley, 1985) from baseline to day four. The ABRS was applied to the patient's parents by a child psychiatrist (C.S.). The ABRS is a valid and reliable instrument frequently used as a primary outcome measure in clinical trials of ADHD. This instrument yields scores from 0 to 30 (Conners, & Barkley, 1985). A robust clinical response was defined as a decrement of at least 50 % in the ABRS score after the intervention. This approach was used in other studies evaluating the efficacy of psychopharmacological interventions in ADHD through different outcome measures (Spencer et al., 1996).

The secondary efficacy assessment included the change from baseline to the 4th day on the Children's Global Assessment Scale (CGAS) (Shaffer et al., 1983) and on a simplified version of the Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 1980). The CGAS is a widely used measure of children and adolescents global functioning with adequate psychometric properties (test-retest and inter-rater reliability/concurrent and discriminative validity). The scale yields scores from 0 to 100. The higher the scores, the better the global functioning (Shaffer et al., 1983). The CGAS was scored by a child psychiatrist (C.S.), based on information collected during the clinical evaluation. The CPT is a neuropsychological test frequently used in ADHD studies, allowing measures of impulsivity and inattention (Newcorn et al., 2001). We applied a simplified version of the test. A series of "1" to "9" numbers randomly flashed one at a time with a fixed interval on

the screen of the computer. Subjects were required to press a button every time a "6" appears. Omission and commission errors were computed. A similar simplified version of the test was applied by other investigators (Gordon, 1982).

Data analysis

Comparison among categorical variables between the groups was performed using χ^2 test or Fisher's Exact Test. All continuous variables that showed a normal distribution were compared between the groups through Student T test and for those variables (e.g., CPT measures) that did not show a normal distribution, non-parametric tests were used (Mann - Whitney U Test). For the CPT, errors of omissions and commissions were adjusted respectively for the number of times the selected digit ("6") appeared and for the number of times other digits appeared. The significance level accepted was 5%. All tests were two-tailed.

An unbiased estimate of the effect size was computed for the primary efficacy measure (ABRS). The effect size was computed by subtracting the mean score of the Δ (pre-treatment score - pos-treatment score) of the subjects in the methylphenidate group from the mean score of the Δ of the subjects in the placebo group and dividing by a pooled estimate of the standard deviation of the Δ scores. The effect size was evaluated according to levels suggested by Cohen (1998) (effect size higher than 0.80 = large effect, between 0.50 and 0.80 = median effect and lower than 0.20 = small effect).

RESULTS

The sample was comprised of 36 children and adolescents, 19 in the methylphenidate group and 17 in the placebo group. All invited families of children that fulfilled inclusion and exclusion criteria accepted to participate in the study. The children's demographic characteristics, IQ, basal ABRS, CGAS, TRF attention problem scale and CPT scores for methylphenidate and placebo groups are presented in Table 1. No significant difference was found in any of these measures between the groups.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

The ADHD combined type was the most prevalent in both groups (84.6 % vs 76.5%; N.S.) and the main comorbid conditions found in MPH and placebo groups were other disruptive behavior disorders (conduct disorder and oppositional defiant disorder) (58.8 % vs 68.4 %; N.S.). The other comorbid conditions included depressive disorders (5.2 % vs 5.9 %, N.S); multiple anxiety disorder (5.2 % in the MPH group vs 0% in the placebo group, N.S), and tic disorders (0% in the MPH group vs 5.9 % in the placebo group, N.S.).

No significant differences were found between groups in the mean daily dose of MPH and placebo (1st day: 0.35 mg/kg/day in both groups; 2nd to 4th day: 0.72 kg/mg/day in both groups). Only one patient (5.2 %) in the MPH group did not bring the blisters in the fourth day of the protocol. Since the family reported that the child had taken the medicine, we did not exclude this subject from the analyses.

Response to treatment

All subjects completed the study. There were significant differences between groups in the majority of primary and secondary measures of efficacy. The mean final (4th day) scores on ABRS and CGAS, as well as the mean Δ (pre-treatment score - post-treatment score) for ABRS and CGAS in MPH and placebo groups can be found in Table 2. The MPH group had a significantly greater decrease in ABRS scores than the placebo group ($t = -3.1$; d.f. = 34; $p < 0.01$) and a significantly higher increase in CGAS scores than the placebo group ($t = -4.2$; d.f. = 34; $p < 0.001$). The MPH group showed also a significantly higher proportion of patients with a robust improvement (decrement of at least 50 % in the ABRS score after the intervention) than the placebo group (Fisher's Exact Test; $p < 0.01$) (Figure 1). The MPH effect size for the ABRS was 1.05 (95%CI = 0.73-1.37).

INSERT TABLE 2 AND FIGURE 1 ABOUT HERE

Regarding CPT scores, the MPH group demonstrated a significantly greater decrease in adjusted error of omission score than the placebo group ($U = 64$; $p = 0.02$). The adjusted median Δ (pre-treatment score - post-treatment score) for errors of omission in the MPH and placebo groups were respectively 0.06 and 0.006. Also, the MPH group showed a marginally significant decrease in the adjusted error of commission score than the placebo group ($U = 77$, $p = 0.055$). The adjusted median Δ (pre-treatment score - post-treatment

score) for errors of commission in the MPH and placebo groups were respectively 0.003 and 0.002.

DISCUSSION

In a randomized clinical trial with Brazilian children and adolescents with ADHD, we were able to demonstrate a robust acute effect of MPH in the core symptoms of the disorder. Children and adolescents that received MPH demonstrated significantly higher improvements in primary and secondary measures of efficacy. To the best of our knowledge, this is one of the first studies evaluating the acute efficacy of MPH in youths from developing countries.

Our findings demonstrating the acute effect of MPH in decreasing clinical ratings on the ABRS concur with results from several previous clinical trials conducted in developed countries. Spencer et al., (1996), in a systematic review of the literature, found 133 controlled studies documenting the efficacy of stimulants in the core symptoms of ADHD. Also, the significant increase on the CGAS score found in the MPH group concurs with findings from many studies that have demonstrated the effect of MPH in improving multiple domains of functioning in ADHD youths (American Academy of Pediatrics, 2001). The only two studies conducted outside the U.S, Canada, Australia or developed countries in Europe were carried out in Israel and they report conflicting findings. While the study of Tirosh et al., (1993), suggest the efficacy of MPH in children with ADHD, Lufi, & Parish-Plass, (1997), did not find significant differences between MPH and

placebo. However, the main outcome measures assessed in the study of Lufi, & Parish-Plass, (1997), were only related to cognitive ability and personality characteristics.

The MPH effect size for the ABRS was large in our study and 53 % of our ADHD children and adolescents receiving MPH reported a robust improvement (decrement of at least 50 % in the ABRS score after the intervention). Previous studies in developed countries have demonstrated that approximately 70% of children suffering from ADHD report robust improvement with stimulants. In the majority of studies with adolescents, response was also robust to stimulants (Spencer et al., 1996). Thus, our rate of robust response with MPH, although high, is slightly lower than those from previous studies in developed countries, probably reflecting the short duration (4 days) of our clinical trial.

Our results demonstrating an acute effect of MPH in improving CPT measures (errors of omission and commission) are in agreement with previous investigations (Gross-Tsur et al., 1997; Klorman et al., 1991; Losier et al., 1996). Losier et al., (1996), performed a meta-analysis of 26 studies demonstrating statistically significant reductions in the rate of both errors of omission and commission in children with ADHD that were treated with MPH.

Our results must be understood in the context of some limitations. First, our sample was composed of children and adolescents with ADHD that sought evaluation and treatment in an University hospital in Brazil. Thus, the results may not generalize to other different sociocultural groups or to patients from the community. Second, our study only focused on efficacy of the MPH. Thus, side effects were not objectively registered. Since

this clinical trial was part of a study to evaluate patterns of brain perfusion with MPH (Szobot et al., submitted), we only assessed boys and the acute effect of MPH to avoid confounding effects of gender and chronic neuromodulation on the brain perfusion. More studies with patients from other cultures including also girls and evaluating the effect of MPH for longer length of time are needed.

Despite these caveats, our results extend to Brazilian youths the efficacy of MPH on ADHD symptoms extensively demonstrated in clinical trials with samples from developed countries supporting the hypothesis that MPH treatment is also highly efficacious in a developing country where a diverse culture may modulate the clinical presentation of the disorder.

REFERENCES

Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist*. Burlington, University of Vermont/ Department of Psychiatry.

American Academy of Pediatrics. (2001). Clinical Practice Guideline: Treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics*, 108, 1033-1044.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (4th edition). Washington, DC, American Psychiatric Association.

Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Conduct, Depressive, Anxiety, and Other Disorders. *Am J Psychiatry*, 148, 564-577.

Conners, C. K. (1980). *Continuous performance test* [computer program]. Kensington, Behavior Medicine Inc.

Conners, C. K., & Barkley, R. A. (1985). Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull*, 21, 809-843.

Cohen, J. (1998). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, Erlbaum.

Dean, A. G., Dean, J. A, Coulombier, D., Brendel, K. A., Smith D. C., Burton A. H., et al. (1995). *Epiinfo, version 6: a word processing database, and statistical program for epidemiology on microcomputers*. Atlanta, Center for Disease Control and Prevention.

Dulcan, M., Dunne, J. E., Ayres, W., Arnold, V., Benson, S., Bernet, W., et al. (1997). Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, (Supplement), 85-121.

Gordon, M. (1982). *The Gordon Diagnostic System*. New York, Gordon Systems.

Gross-Tsur, V., Manor, O., Van der Meere, J., Joseph, A., & Shalev, R. S. (1997). Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr*, 130, 670-674.

Jensen, P. S., Martin, D., & Cantwell, D. P. (1997). Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 1065-1079.

Klorman, R., Brumaghim, J. T., Fitzpatrick, P. A., & Borgstedt, A. D. (1991). Methylphenidate speeds evaluation processes of attention deficit disorder adolescents during a continuous performance test. *J Abnorm Child Psychol*, 19, 263-283.

Livingston, R. (1999). Cultural issues in diagnosis and treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38, 1591-1594.

Losier, B. J., McGrath, P. J., & Klein, R. M. (1996). Error pattern on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 37, 971-987.

Lufi, D., & Parish-Plass, G. E. (1997). The effect of methylphenidate on the cognitive and personality functioning of ADHD children. *Isr Psychiatry Relat Sci*, 34, 2000-2009.

MTA Cooperative Group. (1999). 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1073-1086.

Newcorn, J. H., Halperin, J. M., Jensen, P. S., Abikoff, H. B., Arnold, E., Cantwell, D. P., et al. (2001). Symptoms profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 137-146.

Orvaschel, H. (1985). Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 21, 737-744.

Reid, R. (1995). Assessment of ADHD with culturally different groups: the use of behavioral rating scales. *School Psychology Review*, 24, 537-560.

Rohde, L. A., Biederman, J., Busnello, E. A., Zimmerman, H., Schmitz, M., Martins, S. & Tramontina, S. (1999). ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38, 716-722.

Rohde, L. A. ADHD in Brazil: The DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (in press).

Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A. & Hutz, M. H. (2001). Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 105, 471-478.

Shaffer, D., Gould M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H. & Aluwahlia, S. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*, 40, 1228-1231.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D. & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of Attention-deficit Hyperactivity Disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 409-428.

The ADHD Molecular Genetics Network. (2000). Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: Report from an international conference. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 96, 251-257.

Thiruchelvam, D., Charach, A. & Schachar, R. J. (2001). Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 922-928.

Tirosh, E., Elhasid, R., Kamah, S. C. & Cohen, A. (1993). Predictive value of placebo methylphenidate. *Pediatr Neurol*, 9, 131-133.

Wechsler, D. (1991). *WISC-III / Manual*. New York, The Psychological Corporation.

Zarin, D. A., Suarez, A. P., Pincus, H. A., Kupersanin, E. & Zito, J. M. (1998). Clinical and treatment characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37, 1262-1270.

Table 1. Demographic and clinical characteristics in methylphenidate and placebo groups at baseline

Characteristics ^{a,b}	MPH		Placebo	
		(n = 19)		(n = 17)
Age (years)	11.5	(2.4)	11.8	(2.7)
Ethnicity (European-Brazilian)	18	(94.7)	14	(82.4)
Education (median grade)	5	(2-9)	5	(3-10)
Estimated IQ	97.5	(12.3)	91.5	(11.8)
Monthly Family income (number of minimal wages per family member):	3.0	(0.4-9.9)	2.5	(1-8.5)
ABRS	22.4	(4.9)	20.8	(5.0)
CGAS	52.1	(9.5)	54.7	(10.4)
Attention problem - TRF (T score)	66.9	(11.0)	70.3	(11.1)
CPT adjusted errors of omissions	0.09	(0.01-0.98)	0.15	(0-0.65)
CPT adjusted errors of commissions	0.009	(0.002-0.08)	0.01	(0-0.05)

Note: ABRS =10-items Conners Abbreviated Rating Scale; CGAS = Children's Global Assessment Scale; TRF = Teacher Report Form; CPT = Continuous Performance Test; 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. Post-treatment mean and change in scores on ABRS and CGAS

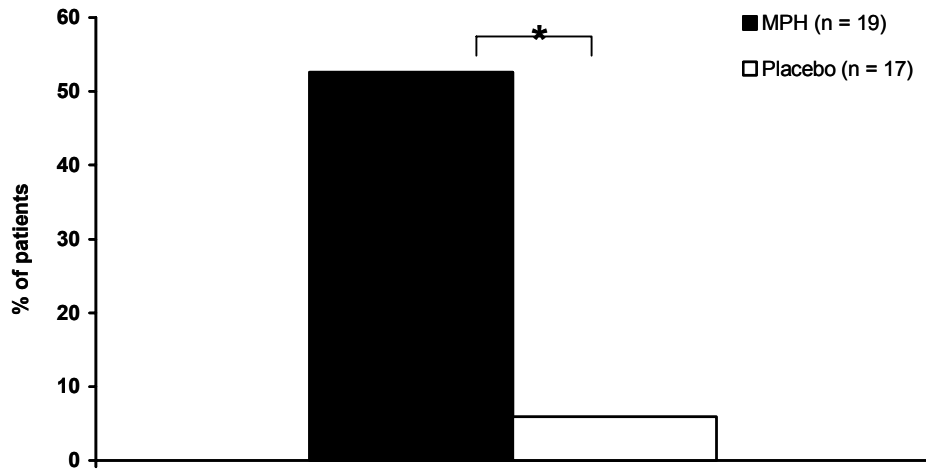
Groups	ABRS		CGAS	
	Post-treatment		Post-treatment	Δ
	Δ Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
MPH (n = 19)	11.9 (6.1) *	10.5 (6.7) **	69.1 (11.3) **	17 (10.2) ***
Placebo (n = 17)	16.4 (6.2)	4.4 (4.6)	59.7 (12.1)	5 (6.4)

Note: ABRS = 10-items Conners Abbreviated Rating Scale; CGAS = Children's

Global Assessment Scale; MPH = methylphenidate; Δ = pre-treatment score -

post-treatment score (change); compared with placebo: * = $p < 0.05$; ** = $p <$

0.01; *** = $p < 0.001$.



Legend to Figure 1. Patients with a robust improvement (decrement of at least 50 % in the score of the 10-items Conners Abbreviated Rating Scale after the intervention) in methylphenidate (MPH) and placebo groups * $p < 0.01$.