

Gaspar Duarte da Costa Figueiras

O Metilfenidato na Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



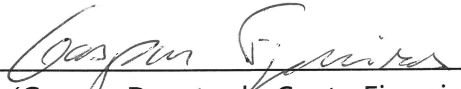
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Tutor da faculdade



(Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral)

O Aluno



(Gaspar Duarte da Costa Figueiras)

Eu, Gaspar Duarte da Costa Figueiras, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011114671, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, esta referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

as)

Agradeço...

Agradeço à minha família pela paciência, pelo apoio que me deram ao longo de todo o curso e principalmente por acreditarem e confiarem em mim.

Agradeço aos meus amigos, que tornaram bem mais agradável o meu percurso até aqui e me mostraram a importância de nos rodearmos de quem nos faz bem.

Agradeço à minha tutora, a Professora Doutora Ana Telmo Cabral por toda a compreensão e carinho demonstrados.

Um especial agradecimento, a minha mãe e ao meu irmão porque, sem eles nunca seria possível ultrapassar o mais do doloroso dos sofrimentos, que tive a infelicidade de experienciar.

“You must be the change you wish to see in the world”

Mahatma Gandhi

Lista de acrónimos

PHDA – Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

PHDA-M – Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção, subtipo Misto

PHDA-D – Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção, subtipo
Desatento

PHDA-H – Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção, subtipo
Hiperativo/Impulsivo

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

SNC – Sistema Nervoso Central

PET – Positron Emission Tomography

CPF – Cortex Pré-Frontal

Índice

Resumo/Abstract	i
Introdução	1
Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção	2
História	2
Descrição da PHDA	2
Sintomas da PHDA	3
Causas da PHDA	6
Co-morbilidades da PHDA	6
PHDA na adolescência	8
Metilfenidato	10
Modo de ação e efeitos provocados na PHDA.....	10
Cuidados a ter no consumo de metilfenidato	10
Metilfenidato em casos de toxicodepêndia.....	11
Efeitos Secundários mais comuns	11
Efeitos Secundários do Metilfenidato a Longo Prazo	12
Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral	12
Aumento da sensibilidade a cocaína.....	12
Aumento das taxas de depressão e de ansiedade	13
Metilfenidato em diagnósticos erros de PHDA.....	13
Conclusão	14
Referências Bibliográficas	15

Resumo

A crescente prescrição de metilfenidato é uma realidade que se tem verificado nos últimos tempos, resultante de um excessivo número de diagnósticos de Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção. Esta monografia aponta no sentido de tentar apurar futuras consequências, deste consumo desmedido de metilfenidato. Abordando de forma breve a Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção, no sentido de perceber o que caracteriza esta doença, os seus sintomas e as principais atitudes que caracterizam os indivíduos que expressam a doença, bem como outros problemas que lhe estão associados. Incidindo posteriormente no metilfenidato, o fármaco usado no tratamento, o modo de ação, os efeitos que desencadeia em quem o consome e os efeitos secundários que ocorrem com maior frequência. Por fim, perceber quais são os reais perigos deste consumo exagerado de metilfenidato, pois os seus efeitos secundário a longo prazo não estão ainda, tão claros como seria desejado.

Abstract

The increasing prescription of methylphenidate is a reality that has been seen in recent times, resulting in an excessive number of diagnoses of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. This monograph aims to try and determine future consequences of this excessive consumption of methylphenidate. Addressing in a short way the Attention Deficit Hyperactivity Disorder, in order to understand what characterizes this disease, its symptoms and major attitudes that characterize individuals who express the disease as well as other problems associated with it. Focusing later on methylphenidate, the drug used in the treatment, mode of action, which triggers the effects on those who consume it and the side effects that occur with greater frequency. Finally, understand what are the real dangers of this excessive consumption of methylphenidate, because their secondary long-term effects are not yet as clear as might be desired.

Introdução

A Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção é o distúrbio neurocomportamental mais comum na infância⁽¹⁾ e o seu diagnóstico tem crescido de forma exponencial nos últimos anos. Como consequência deste crescimento desmedido, também a prescrição de fármacos como o metilfenidato tem aumentado.

O principal problema passa pelo diagnóstico de PHDA, que depende muito de interpretações subjetivas dos critérios de diagnóstico.⁽²⁾ Os médicos variam muito nos seus métodos de avaliação e nem sempre seguem as orientações corretas para diagnosticar a PHDA.⁽³⁾ Tais variações nos procedimentos de diagnóstico levam a um aumento de diagnósticos errados da doença.⁽⁴⁾ Como tal, tem sido relatado que os psicostimulantes, como metilfenidato, são administrados a crianças que não satisfazem os critérios de diagnósticos da PHDA^{(5), (6)} e também para crianças a partir dos 2 anos de idade.⁽⁷⁾

Neste sentido, a minha pesquisa tentou focar-se nas consequências nefastas que uma desnecessária administração, pode representar a longo prazo.

Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

História

Apesar de existirem referências anteriores, a PHDA, apenas em 1902 foi descrita como um conjunto de sintomas, apelidado de “Inibição da Vontade” ou “Défice no Controlo Moral”, que incluíam agressividade, paixão, falta de regras, desatenção, impulsividade e hiperatividade.

Estas observações foram muito astutas, já que descrevem muitas das características que atualmente (mais de 100 anos depois) ainda caracterizam a PHDA, tais como, maior prevalência nos rapazes, incidência de alcoolismo, conduta criminal e depressão entre os familiares, predisposição familiar para a perturbação, e possibilidade da perturbação surgir na sequência de uma lesão no sistema nervoso central.⁽⁸⁾

Nos finais dos anos 50, início dos anos 60 partiu-se para o estudo mais específico dos comportamentos da hiperatividade e fraco controlo dos impulsos e, em 1980 são definidos, pela primeira vez subtipos da Perturbação de Défice de Atenção com e sem hiperatividade. Por sua vez, em 1994, surgem duas listas distintas de sintomas de Desatenção e de Hiperatividade/Impulsividade, que definem três subtipos distintos (Predominantemente Desatento, Predominantemente Hiperativo/Impulsivo e Misto), e que se mantêm até hoje. Como podemos verificar, a terminologia e as definições de diagnóstico foram sofrendo alterações consideráveis ao longo das últimas décadas e, avaliando pela literatura, não parecem ter encontrado ainda uma estabilidade.^{(9), (10)}

Descrição da PHDA

A PHDA é um dos transtornos cerebrais mais comuns da infância que pode prolongar-se pela adolescência e inclusive até a idade adulta. Os sintomas incluem dificuldade de concentração e hiperatividade (desatenção, agitação motora, impulsividade, inquietude, imaturidade, etc.). A PHDA pode dificultar a aprendizagem e o sucesso escolar, o relacionamento com outras crianças ou com adultos, e mesmo a realização de simples tarefas em casa.

Estudos revelaram que, em jovens com PHDA, o cérebro amadurece num padrão normal, no entanto com um atraso, em média, de 3 anos.⁽¹¹⁾ O atraso é mais pronunciado nas regiões do cérebro responsáveis pelo pensamento, pela atenção e pelo planeamento.⁽¹²⁾

⁽¹³⁾ Estes atrasos e alterações podem ser a base dos sintomas característicos de PHDA e ajudar a explicar como o transtorno se pode desenvolver.

Os tratamentos podem aliviar muitos dos sintomas de PHDA, mas não há atualmente nenhuma cura para o transtorno. Com o tratamento, a maioria das pessoas com PHDA pode ser bem sucedido na escola e ter uma vida produtiva.

Sintomas da PHDA

Desatenção, hiperatividade e impulsividade são os principais comportamentos de PHDA. É normal que todas as crianças a sejam por vezes desatentas, hiperativas ou impulsivas, mas nas crianças com PHDA, esses comportamentos são mais graves e ocorrem com mais frequência. Para ser diagnosticado com a doença, a criança deve ter sintomas por 6 meses ou mais e, num grau superior ao de outras crianças da mesma idade. Assim, sabemos que existem 3 subtipos de PHDA.

Crianças com sintomas de desatenção:

- Distrair-se facilmente, não dar atenção a detalhes, esquecer as coisas e mudar frequentemente de atividade;
- Ter dificuldade em concentrar-se numa coisa;
- Aborrecer-se com facilidade na realização de alguma tarefa, a menos que seja algo agradável;
- Ter problemas para completar os trabalhos de casa, muitas vezes perdendo as coisas (por exemplo, lápis ou brinquedos) necessárias para completar os trabalhos ou atividades;
- Dificuldade em processar informações de forma tão rápida e precisa como as outras crianças da mesma idade;
- Lutar contra o facto de terem de seguir instruções.

Crianças com sintomas de hiperatividade/impulsividade:

- Não parar quietas enquanto estão sentadas;
- Falar sem parar;
- Pegar/tocar ou brincar com qualquer coisa que esteja à vista;
- Ter problemas em estar sentadas durante o tempo de escola e mesmo as refeições;
- Estar constantemente a mexer-se;

- Ter dificuldade em fazer tarefas ou atividades tranquilas/calmas.
- Muito impacientes;
- Deixar escapar comentários inadequados, mostrar as suas emoções sem restrição, e agir sem levar em conta as consequências;
- Dificuldade em esperar que as coisas que eles querem ou esperar pela sua vez em jogos;
- Muitas vezes, interrompem conversas ou outras atividades.

Sendo o terceiro subtipo o misto, que tal como referido a cima engloba sintomas dos outros 2 subtipos.^{(9), (10)}

Tendo em conta alguns dos estudos efetuados^{(21), (22), (23), (25)} parece existir consenso no que diz respeito ao facto de os sintomas de desatenção terem mais tendência para persistir para lá da infância do que os sintomas de hiperatividade-impulsividade. Temos assim que, algumas crianças poderão evoluir com a idade, de uma PHDA-M para uma PHDA-D, enquanto outras, que de início obtinham critérios de PHDA-H, poderão evoluir para um PHDA-M, que se estabelecerá assim de forma tardia.^{(23), (25)} Nesta linha de raciocínio, também a PHDA-D poderá surgir de forma tardia, e, embora ainda no domínio especulativo, pensa-se que este aumento dos sintomas de desatenção poderá relacionar-se com a interação entre um atraso na maturação cortical e um ambiente stressante, tal como a transição para um ambiente escolar mais elaborado (quer em matérias, quer em professores), ou a experiência de relações negativas com pares.^{(23), (24)}

Os sintomas de co-morbilidade, também sofrem uma alteração ao longo do desenvolvimento, aumentando a sua gravidade e apresentando o seu maior efeito no final da adolescência.^{(27), (28)} Neste aspeto, salienta-se a relação entre a presença de Perturbação do Comportamento na infância e a incidência de comportamentos aditivos na adolescência e idade adulta. Ao que parece, a estabilidade dos sintomas de PHDA da infância para a adolescência será em grande parte determinada por fatores genéticos, mas não se pode descurar o impacto que os fatores ambientais podem exercer na expressão deste tipo de sintomas.^{(23), (28)}

Causas da PHDA

Os investigadores não têm a certeza do que causa a PHDA, embora muitos estudos sugerem que os genes têm um grande papel. Como muitas outras doenças, a PHDA provavelmente resulta de uma combinação de fatores. Além da genética, os investigadores apontam para possíveis fatores ambientais, bem como lesões cerebrais, nutrição e ambiente social podem contribuir para o PHDA.

Genes. Herdados dos nossos pais, os genes são os "projetos" para o que somos. Os resultados de vários estudos de gémeos monozigóticos mostram que a PHDA, muitas vezes, ocorre em famílias, estando mais sujeitas a esta doença crianças que tenham uma das figuras parentais com a doença. Os investigadores estão a procurar vários genes que podem tornar as pessoas mais propensas a desenvolver a doença. Conhecendo os genes envolvidos, poder-se-á um dia evitar a desordem, antes de se desenvolverem os sintomas.^{(14), (15)} Aprender sobre genes específicos poderia também levar à melhoria dos tratamentos. Os investigadores estão também a estudar as variações genéticas que podem ou não ser herdadas, tais como as duplicações e deleções de um segmento de ADN. Estas "variações no número de cópias" podem incluir muitos genes. Algumas ocorrem com mais frequência entre as pessoas com PHDA do que em pessoas não afetadas, sugerindo um possível papel no desenvolvimento do transtorno.^{(16), (17)}

Fatores ambientais. Os estudos sugerem uma potencial ligação entre o tabagismo e consumo de álcool durante a gravidez e a PHDA em crianças.^{(18), (19)} Além disso, as crianças em idade pré-escolar que estão expostas a níveis elevados de chumbo, encontrados nas canalizações ou pinturas de prédios antigos, têm um risco maior de desenvolver PHDA.⁽²⁰⁾

Lesões cerebrais. Crianças que sofreram uma lesão cerebral podem apresentar alguns comportamentos semelhantes aos de PHDA. No entanto, apenas uma pequena percentagem de crianças com PHDA sofreram uma lesão cerebral traumática.

Co-morbilidades na PHDA

A PHDA ocorre frequentemente em associação com a Perturbação de Oposição, Perturbação do Comportamento, Perturbação da Ansiedade, Depressão, Perturbação do Autismo, e muitas outras perturbações do desenvolvimento, nomeadamente atraso na Linguagem Expressiva e Dificuldades de Aprendizagem.⁽²⁹⁾

Perturbação da Ansiedade/Depressão

As crianças em idade escolar diagnosticadas com o PHDA-M parecem apresentar mais Perturbações da Ansiedade⁽³⁰⁾, no entanto quando comparadas apenas com as que sofrem de PHDA-D, os sintomas de ansiedade parecem aproximar-se⁽³¹⁾, sugerindo uma maior incidência de problemas de ansiedade nestes dois subtipos. As perturbações da ansiedade são caracterizadas por uma preocupação e tensão excessivas, mesmo quando não há razão aparente para originar essa resposta. As crianças com PHDA e ansiedade como co-morbilidade parecem ter uma idade de estabelecimento da perturbação mais tardia, mostrar menos comportamentos hiperativos, e ter mais problemas académicos do que as crianças com apenas PHDA.⁽³²⁾ A ansiedade como co-morbilidade parece melhorar os défices na inibição comportamental, mas piorar a memória de trabalho e aumentar o tempo de reação na PHDA.⁽³²⁾ É assim natural que estas crianças relatem mais problemas no desempenho escolar, pois embora haja um aumento da inibição comportamental, há uma redução da velocidade de reação e de alguns aspetos das funções executivas.⁽³²⁾

Perturbação de Oposição ou do Comportamento

Ocorre com mais frequência nas crianças com PHDA-M⁽²³⁾, segundo a literatura, o estudo dos processos de regulação emocional e da emocionalidade negativa (tendência para responder de forma intensa a emoções negativas ou a estímulos evocadores de emoção) pode ajudar a compreender o desenvolvimento das perturbações de comportamento disruptivo na PHDA, já que se constata que as diferenças individuais na regulação da emoção e na emocionalidade negativa se têm vindo a relacionar com os comportamentos disruptivos em geral.^{(31), (33)} Sendo a PHDA muitas vezes caracterizada por uma emocionalidade negativa e défices na autorregulação, podemos encontrar aqui o ponto comum que clarifica o mecanismo desta co-morbilidade, no entanto, a deficiência no autocontrolo parecem ser mais específica à PHDA e não tanto à Perturbação de Oposição ou do Comportamento.⁽³³⁾ Efetivamente, parece existir na PHDA uma interação atípica entre os mecanismos de controlo e os circuitos de reforço, que provoca comportamentos atípicos de aproximação e evitamento, assim como a falha na estimativa das consequências futuras, resultando em decisões impulsivas e baixo autocontrolo.⁽³⁴⁾

Dificuldades de aprendizagem e insucesso escolar

O insucesso escolar nas crianças com PHDA constitui um problema persistente que se inicia nos anos pré-escolares e que perdura na infância e adolescência.⁽³⁵⁾

Embora ainda estejam por clarificar quais os processos funcionais exatos em que se baseia esta co-morbilidade⁽³⁶⁾, os desenvolvimentos na neuropsicologia da infância sugerem que a memória de trabalho desempenha um papel crucial nesta relação.^{(30), (35)} Um grande número de estudos^{(27), (32), (35), (36)} sugerem que as crianças com PHDA-D apresentam mais perturbações em termos académicos que os outros dois subtipos, sugerindo também uma ligação estreita entre os sintomas de desatenção, os défices na memória de trabalho e as dificuldades de aprendizagem.

PHDA na adolescência

Manifestações Clínicas na Adolescência

Estudos têm demonstrado que a maioria das pessoas diagnosticadas com PHDA, em idade infantil, continuam a ter manifestações significativas ao longo da adolescência e continuam a necessitar de tratamento.^{(37), (38)} Muitos estudos mostraram também que as manifestações mais salientes da PHDA sofrem alterações durante a adolescência. A hiperatividade, embora ainda presente, torna-se muito menos visível durante esta idade.⁽³⁹⁾ Problemas académicos que possam ter sido menos perceptíveis ou que foram tratados de forma eficaz durante o ensino básico podem tornar-se muito mais que um problema. Nesta fase as funções cognitivas aumentam significativamente, e os adolescentes deverão tornar-se mais independentes, estando expostos a vários professores e aulas, aumenta a quantidade de trabalhos e finalmente, os problemas com relacionamentos entre adolescentes tornam-se mais importantes, tal como as mudanças do ambiente social.⁽⁴⁰⁾

Essas mudanças no contexto, as expectativas, e o amadurecimento resultam em diferentes apresentações de casos entre os adolescentes. No entanto, o diagnóstico de PHDA pode ser imperceptível se um adolescente tiver predominantemente o subtipo desatento.⁽⁴¹⁾ Embora os estudos que abordam as diferenças entre os subtipos com uma população adolescente não existam, a impressão que fica é que muitas das diferenças relatadas para crianças persistem na adolescência. Por exemplo, as crianças com o subtipo desatento foram descritas pelos professores como exibindo um comportamento menos

prejudicial, mas níveis superiores de prejuízo social, infelicidade e ansiedade ou depressão, quando comparadas com as crianças com o tipo combinado.⁽⁴²⁾ Esses problemas podem produzir maior comprometimento em adolescentes do que na infância, devido às exigências da independência e à complexidade do aumento do funcionamento social. Desta forma, alguns dados indicam que a idade de referência e reconhecimento do problema é superior para as crianças com o subtipo desatento, quando em comparação com o subtipo combinado.⁽⁴³⁾

Outras Características dos Adolescentes com PHDA

Os adolescentes com PHDA muitas vezes parecem emocionalmente imaturos, em comparação com os outros adolescentes da mesma idade.⁽⁴⁴⁾ Muitas vezes interagem melhor com as crianças mais jovens ou em ambientes de adultos que tolerem os seus comportamentos imaturos.⁽⁴⁵⁾ Ficam também frustrados com facilidade e "fervem em pouca água", com súbitas explosões de raiva. Deficiências cognitivas (leve a moderado grau de atraso mental) tornam-se cada vez mais problemáticas durante a adolescência, podendo ter efeitos generalizados que muitas vezes aparecem como problemas comportamentais e não são reconhecidos como parte da PHDA. Os adolescentes procrastinam e, depois de começarem, distraem-se facilmente ou têm dificuldade em continuar e completar os seus projetos, especialmente quando a tarefa exige uma boa quantidade de tempo e esforço.⁽⁴⁶⁾

Metilfenidato

O Metilfenidato é um psicostimulante, isto é, estimula o SNC, estruturalmente relacionado com as anfetaminas, sendo que ambos atuam na mesma região do cérebro. É utilizado no tratamento da PHDA e estudado para esse mesmo efeito há mais de 50 anos, apresentando boa eficácia assim como, um bom registo de segurança.

Modo de ação e efeitos provocados na PHDA

O modo de ação terapêutico na PHDA não é conhecido, no entanto, pensa-se que o metilfenidato atue bloqueando a recaptação de dopamina e de noradrenalina no neurónio pré-sináptico, aumentando assim a concentração destas catecolaminas pós-sinápticas.^{(47), (48)}

Este aumento proporciona a estimulação necessária e ativação do sistema inibidor do motor no eixo orbital-frontal-límbico,⁽⁴⁹⁾ resultando assim, num aumento na inibição da impulsividade. Auxiliando desta forma, crianças com PHDA, a concentrarem-se e a manterem a atenção nas suas tarefas, principalmente as académicas.

Cuidados a ter no consumo de Metilfenidato

O metilfenidato está contraindicado em situações de acentuada ansiedade, tensão e agitação, uma vez que o fármaco pode agravar estes sintomas. É também contraindicado em pacientes hipersensíveis ao metilfenidato, pacientes com glaucoma, e em pacientes com tiques motores ou com uma história familiar ou diagnóstico de síndrome de Tourette. Está ainda contraindicado, durante o tratamento com inibidores da monoamina oxidase, e também dentro de um mínimo de 14 dias após a descontinuação de um inibidor da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas).

O consumo de metilfenidato é desaconselhado em casos de hipertensão e de problemas cardiovasculares, podendo mesmo em situações mais graves levar a morte súbita.

A sua toma deve também ser evitada, em situações em que haja algum evento psiquiátrico adverso como é o caso de algum transtorno psicótico que pode ser exacerbado pelo metilfenidato; de doença bipolar, que na presença de algum psicostimulante pode causar a indução de um episódio misto / maníaco em tais pacientes; em casos de agressividade, muitas vezes característico de crianças e adolescentes com PHDA.⁽⁵⁰⁾

Metilfenidato em casos de toxicodependência

O metilfenidato deve ser dado com cuidado a pacientes com história de dependência de drogas ou alcoolismo. O uso abusivo e crónico pode levar a tolerância acentuada e dependência psicológica com graus variados de comportamento anormal. Episódios psicóticos graves podem ocorrer, especialmente com o abuso parentérico. É necessária supervisão cuidadosa durante a retirada do uso abusivo, pois pode ocorrer depressão grave. Retirada após o uso terapêutico crónico pode precipitar sintomas do transtorno subjacente, pelo que pode ser necessário acompanhamento.⁽⁵⁰⁾

Efeitos secundários mais comuns

A redução de apetite e insónias são os principais efeitos adversos do metilfenidato. Salientam-se, também, dores abdominais e cefaleias, que desaparecem habitualmente após a primeira ou segunda semana de terapêutica. Algumas crianças podem ficar excessivamente sonolentas e outras mais irrequietas ou irritáveis. Alguns sintomas comumente descritos como sendo causados pelo fármaco podem na verdade ser atribuídos à doença, tais como ansiedade, tristeza, desinteresse e “olhar parado”.^{(51), (52)}

Outras reações incluem hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária, febre, artralgia, dermatite esfoliativa, eritema multiforme com achados histopatológicos de vasculite necrosante, e púrpura trombocitopênica); anorexia; náuseas; tonturas; palpitações; dor de cabeça; discinesia; sonolência; alterações da pressão arterial e pulso, tanto para cima e para baixo; taquicardia; angina; arritmia cardíaca; dor abdominal; perda de peso durante a terapia prolongada; alterações da libido. Houve raros relatos de síndrome de Tourette.

Um ponto bastante importante de várias pesquisas é que nem todos os estudos apresentaram efeitos secundários e, destes, nenhum passou do grau moderado de gravidade o que vem ao encontro da opinião comum de que os efeitos colaterais dos psicoestimulantes são dose-dependentes e também desaparecem ou diminuem com o tempo ou com a redução da dose.^{(53), (54)}

Efeitos Secundários do Metilfenidato a Longo Prazo

O metilfenidato é o fármaco mais prescrito para o tratamento da PHDA. Estima-se que 750 mil a 1 milhão de crianças em idade escolar estão a receber 20 milhões de prescrições para medicamentos estimulantes e o número tende a aumentar.⁽⁵⁵⁾

Muitos dos efeitos secundários a longo prazo podem ter repercussões na idade adulta, principalmente devido ao facto do metilfenidato ser mais frequentemente usado durante a infância e a adolescência, enquanto o cérebro ainda está em desenvolvimento.

Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral

Investigadores do Laboratório Nacional de Brookhaven têm estudado os efeitos do metilfenidato sobre o fluxo sanguíneo cerebral em geral, através da realização de PET's. Observaram o efeito de diferentes doses clínicas de metilfenidato sobre o fluxo de sangue em voluntários normais, tendo descoberto que este diminui o fluxo total de sangue para o cérebro. A diminuição foi significativa, 23-30% em todas as áreas do cérebro, incluindo os centros superiores do cérebro nos lobos frontais, bem como nos gânglios basais mais profundos do cérebro. A diminuição do fluxo de sangue é provavelmente causada pela constrição de vasos sanguíneos, relacionada com os efeitos do fármaco na dopamina.⁽⁵⁶⁾

Aumento da sensibilidade à cocaína

Um estudo da Escola de Medicina de Chicago, verificou como é que baixas doses de metilfenidato podem afetar células de dopamina no cérebro de ratos adolescentes. A dopamina é uma substância química cerebral implicada em processos de recompensa naturais, como comida e sexo, bem como no uso de drogas e dependência química. O estudo mostrou que os ratos sofreram mudanças de células cerebrais tendo, posteriormente, ficado mais sensíveis aos efeitos de recompensa da cocaína.⁽⁵⁷⁾

Outro estudo da Universidade da Califórnia foi realizado em cerca de 400 crianças com PHDA tratadas com fármacos estimulantes durante a infância. Verificou-se que, quando estas crianças cresciam e atingiam os vinte anos de idade, experimentavam mais cedo o seu primeiro cigarro, fumavam mais, e eram mais propensas ao abuso de cocaína e outros estimulantes, na idade adulta.⁽⁵⁸⁾

Esta pesquisa também sugere uma "hipótese de sensibilização", baseada em estudos com animais que demonstram que a exposição precoce à anfetamina e metilfenidato predispõe ratos a um aumento do efeito da cocaína. O mesmo processo de sensibilização pode ocorrer em humanos, se a exposição a estimulantes como o metilfenidato predispuer as crianças aos efeitos estimulantes do tabaco, cocaína e anfetaminas.⁽⁵⁸⁾

Aumento das taxas de depressão e de ansiedade

Um estudo da Escola de Medicina de Harvard analisou a forma como a exposição pré-adolescente ao metilfenidato tem afetado certos comportamentos em ratos, quando na idade adulta. Eles descobriram que a exposição precoce a injeções de metilfenidato, duas vezes por dia, aumentou comportamentos que podem indicar depressão.⁽⁵⁷⁾

Outro estudo, da Universidade do Texas avaliou certos comportamentos de ratos adultos, aos quais foram dadas doses de metilfenidato antes da adolescência, tendo descoberto que, em comparação com ratos "virgens", foram menos sensíveis às recompensas naturais, tais como o açúcar e o sexo, e mais sensíveis a situações de stress. Nos animais expostos ao metilfenidato também se verificou um aumento da ansiedade e aumento dos níveis sanguíneos de hormonas do stresse.⁽⁵⁷⁾

Metilfenidato em diagnósticos errados de PHDA

Os resultados de vários estudos sugerem que existem níveis elevados de escolha impulsiva, na idade adulta, quando ratos "normais" inadequadamente receberam tratamento crónico com metilfenidato durante a adolescência sendo que, tal tratamento pode interferir na libertação de catecolaminas no CPF. No entanto, quando foi realizado tratamento crónico com metilfenidato, apropriadamente, num modelo animal de PHDA, não houve nenhum efeito a longo prazo observado na idade adulta. Esta constatação tem especial relevância em casos de crianças que são diagnosticadas com PHDA e, como resultado, são medicadas cronicamente com psicostimulantes, como o metilfenidato. Pode-se inferir, a partir destes resultados, que as crianças diagnosticadas com PHDA podem ter défices acentuados na idade adulta, como resultado do seu tratamento. Assim, se destaca a importância do desenvolvimento de critérios de diagnósticos mais sensíveis, e, por isso mesmo, menos subjetivos para a PHDA.⁽⁵⁹⁾

Conclusão

No final, a questão que se coloca é se realmente deixamos as crianças serem crianças. Uma criança não pode, nem deve, estar tanto tempo concentrada como os pais e os professores desejam. Uma criança deve ser criança enquanto pode e deve.

Tal como evidenciado pelos estudos o aumento de prescrição de metilfenidato deve-se a um aumento do diagnóstico de PHDA em crianças e adolescentes, diagnósticos esses que, são muitas vezes errados ou feitos de forma precoce. A curto prazo, esta medicação é ótima para os pais, para os professoras e até para os estudos das crianças/adolescentes. Mas e para as crianças? Para as crianças não se sabe.

No entanto, os poucos estudos que existem indicam-nos que no futuro quando em idade adulta, e numa altura na vida em que têm que ser autónomas, estas “crianças” podem ter dificuldades devido ao consumo crónico de metilfenidato durante fases cruciais dos seu desenvolvimento.

Em suma, apesar de o metilfenidato ser um fármaco que demonstra efeitos positivos no tratamento da PHDA, devemos ter em atenção os diagnósticos, que devem ser feitos de forma mais criteriosa.

Referências Bibliográficas

- (1) Biederman, J., Faraone, S. V. - **Attention-deficit hyperactivity disorder**. 2005.
- (2) Solanto, M. V., Alvir, J. - **Reliability of DSM-IV symptom ratings of ADHD: Implications for DSM-V**. 2009.
- (3) Handler, M. W., DuPaul, G.J., - **Assessment of ADHD: Differences across psychology specialty areas**. 2005.
- (4) Sciotto, M. J., Eisenberg, M., - **Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD**. 2007.
- (5) Angold, A., Erkanli, A., Egger, H. L., Costello, E.J., - **Stimulant treatment for children: A community perspective**. 2000.
- (6) Sagvolden, T., Metzger, M. A., Schjørbeck, H.K., Rugland, A. L., Spinnangr, I., Sagvolden, G. - **The spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of childhood hyperactivity (ADHD): Changed reactivity to reinforcers and to psychomotor stimulants**. 1992.
- (7) Zito, J. M., Safer, D. J., dosReis, S., Gardner, J. F., Boles, M., Lynch, F. - **Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers**. 2000.
- (8) Still, G. - **Some abnormal psychical conditions in children**. 1902.
- (9) American Psychiatric Association DSM-IV - **Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais**. 2006. 4ª Edição, Texto Revisto, Climepsi Editores.
- (10) American Psychiatric Association DSM-V - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 2013. American Psychiatric Publishing.
- (11) Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J. P., et al. - **Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007.
- (12) Shaw P., Malek M., Watson B., Sharp W., Evans A., Greenstein D. - **Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder**. Biol Psychiatry. 2012.
- (13) Gilliam M., Stockman M., Malek M., Sharp W., Greenstein D., et al. - **Developmental trajectories of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder**. Biol Psychiatry. 2011.

- (14) Faraone S. V., Mick E., - **Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder.** Psychiatr Clin North Am. 2010.
- (15) Gizer I. R., Ficks C., Waldman I. D. - **Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review.** Hum Genet. 2009.
- (16) Elia J., Glessner J. T., Wang K., Takahashi N., Shtir C.J., et al. - **Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder.** Nat Genet. 2011.
- (17) Williams N. M., Franke B., Mick E., Anney R. J., Freitag C.M., et al. - **Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3.** Am J Psychiatry. 2012.
- (18) Nomura Y., Marks D. J., Halperin J. M. - **Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring.** J Nerv Ment Dis. 2010.
- (19) **Millichap J. G. - Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder.** Pediatrics. 2008.
- (20) Froehlich T. E., Lanphear B. P., Auinger P., Hornung R., Epstein J. N., Braun J., Kahn R. S. - **Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder.** Pediatrics. 2009.
- (21) Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. - **Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type.** American journal of psychiatry. 2000.
- (22) Lahey, B. B., Willcutt, E. G. - **Predictive Validity of a Continuous Alternative to Nominal Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder for DSM-V.** Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology. 2010.
- (23) Larsson, H., Dilshad, R., Lichtenstein, P., & Barker, E. D. - **Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity**

- disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology.** 2011.
- (24) Miller, M., Ho, J., & Hinshaw, S. P. - **Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood.** *Neuropsychology.* 2012.
- (25) Wasserstein, J., - **Diagnostic Issues for Adolescents and Adults with ADHD.** 2005.
- (26) Huntington, M. K. - **From the American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.** Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management Pediatrics. 2005.
- (27) Lázaro, J. C. F., - **Características de comorbilidad en los diferentes subtipos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.** *Psicothema,* 2009.
- (28) Carr, L., Henderson, J., Nigg, J. T., - **Cognitive Control and Attentional Selection in Adolescents with ADHD Versus ADD.** *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology.* 2010.
- (29) Clinical Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. - **Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** 2000.
- (30) Vance, A. L., Ferrin, M., et al. - **Examination of Spatial Working Memory Performance in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Combined Type (ADHD-CT) and Anxiety.** *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2013.
- (31) Strickland, J., Keller, J., et al. - **The Structure of Psychopathology in a Community Sample of Preschoolers.** *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2013.
- (32) Bloemsa, J. M., Boer, F., Arnold, R. et al. - **Comorbid anxiety and neurocognitive dysfunctions in children with ADHD.** *European Child and Adolescent Psychiatry.* 2013.
- (33) Martel, M. M. - **Research Review: A new perspective on**

- attention-deficit/hyperactivity disorder: emotion dysregulation and trait models.** Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2009.
- (34) Costa Dias, T. G., Wilsona, V. B. et al. - **Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.** European Neuropsychopharmacology. 2013.
- (35) Rogers, M., Hwang, H. Et al. - **Inattention, working memory, and academic achievement in adolescents referred for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).** Child Neuropsychology. 2011.
- (36) Czamara D., Tiesler C. M. T., Kohlboeck G., Berdel D., Hoffmann B., et al. - **Children with ADHD Symptoms Have a Higher Risk for Reading, Spelling and Math Difficulties in the GINIplus and LISApplus Cohort Studies.** 2013.
- (37) Biederman J., Faraone S., Milberger S., et al. - **A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders.** Arch Gen Psychiatry. 1996.
- (38) Ingram S., Hechtman L., Morgenstern G. - **Outcome issues in ADHD: adolescent and adult long-term outcome.** Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 1999.
- (39) Milich R., Loney J. - **The role of hyperactivity and aggressive symptomatology in predicting adolescent outcome among hyperactive children.** J Pediatr Psychol. 1979.
- (40) Barkley R., Anastopoulos A., Buevremont D. C., et al. - **Adolescents with ADHD: patterns of behavioral adjustment, academic functioning, and treatment utilization.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1991.
- (41) American Psychiatric Association. - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000.
- (42) Carlson C., Mann M. - **Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type.** J Clin Child Adolesc Psychol. 2002.
- (43) Milich R., Balentine A. C., Lynam D.R. - **ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders.** Clin Psychol Sci Pract. 2001.

- (44) Hoy E., Weiss G., Minde K., Cohen N. - **The hyperactive child at adolescence: emotional, social, and cognitive functioning.** J Abnorm Child Psychol. 1978.
- (45) Barkley R., Anastopoulos A. D., Guevremont D. C., Fletcher K. E. - **Adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: mother-adolescent interactions, family beliefs and conflicts, and maternal psychopathology.** J Abnorm Child Psychol. 1992.
- (46) Stewart M., Mendelson W., Johnson N. E. - **Hyperactive children as adolescents: how they describe themselves.** Child Psychiatry Hum Dev. 1973.
- (47) Gatley S. J., Volkow N. D., Gifford A. N., et al. - **Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans.** Psychopharmacology 1999.
- (48) Volkow N. D., Wang G. J., Fowler J. S., et al. - **Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D₂ receptors.** J Pharmacol Exp Ther 1999.
- (49) Barkley R. A. - **Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD.** Psychol Bull 1997.
- (50) **Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover.** New Jersey© Novartis, 2013.
- (51) Efron, D., Jarman, F., Barker, M. - **Side Effects of Methylphenidate and Dexamphetamine in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A double-blind, crossover Trial.** Pediatrics. 1997.
- (52) Ahmann, P. A., Waltonen, S., J., Olson, K., A., ET AL. - **Placebo-controlled Evaluation of Ritalin Side Effects.** Pediatrics. 1993.
- (53) Barkley, R., A.; McMurray, M., B.; Edelbrock, C., S., et al. - **Side Effects of Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systemic Placebo-controlled Evaluation.** Pediatrics. 1990.
- (54) Adesman, A., R., Morgan, A., M. - **Management of Stimulant Medications in Children with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.** Pediatr Clin North. 1999.

- (55) **IMS Health.** IMS Health Reports. 2002.
- (56) Wang, G., J., N., D., Volkow, J., S., Fowler, R., Ferrieri, D., J. Schyler, D., Alexoff, N., Pappas, J., Lieberman, P., King, D., Warner, C., Wong, R., J., Hitzemann, A., P., Wolf. - **Methylphenidate decreases regional cerebral blood flow in normal human subjects.** Life Science. 1994.
- (57) NIH. <http://www.nih.gov/news/pr/dec2003/nida-08.htm>. 2003.
- (58) Lambert, N. - **Ritalin and its Cousins: Rx or Gateway Drugs?** - The Regents of the University of California. 1999.
- (59) Pardey, M., C., Kumar, N., N., Goodchild, A., K., Clemens K., J., Homewood J., Cornish, J., L. - **Long-Term Effects of Chronic Oral Ritalin Administration on Cognitive and Neural Development in Adolescent Wistar Kyoto Rats.** 2012.