



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção em Pré-Escolares: Tratamento Psicofarmacológico

João Rafael Pinto Soares Torres

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Mestre Paula Cristina Correia

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Aos meus pais, ao meu irmão e à Célia pela força e apoio incondicionais.

Agradecimentos

A dissertação de Mestrado do ciclo de estudos em Medicina representa o culminar de seis anos de estudo intensivo, com muitos obstáculos pelo caminho, os quais não teria sido possível ultrapassar sem a ajuda de muitas pessoas. Desta forma, quero agradecer a todas elas pelo contributo demonstrado ao longo deste percurso.

À orientadora, Mestre Paula Cristina Correia, pela disponibilidade, apoio e ajuda profissional em todas as etapas. A sua orientação permitiu-me organizar e elaborar, da forma mais correta, a presente dissertação.

Aos meus pais, pelo apoio e amor diário, por estarem sempre presentes nos momentos importantes e, sobretudo, pelo esforço e dedicação dia-após-dia ao longo de todos estes anos. Representam o “ pilar ” da minha formação pessoal e académica e, sem eles, nada disto seria possível.

Ao meu irmão, pela cumplicidade e crescimento pessoal, pelos desafios e brincadeiras juntos, por todos os momentos vividos. Por ser alguém com quem poderei contar para sempre.

À Célia, pela pessoa especial que é, pela compreensão e dedicação, pela ajuda nas ocasiões mais difíceis, pela preocupação e carinho demonstrados.

Aos meus amigos, pelas recordações e diversão, pela transformação de pequenas coisas em situações inesquecíveis, pela presença nos bons e maus momentos, por uma amizade duradoura.

A todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a minha evolução a nível médico, humano e ético.

Resumo

Em Portugal, atualmente, não existe indicação para tratamento psicofarmacológico da Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção em pré-escolares (crianças com idade inferior a 6 anos).

A presente monografia tem como objetivo perceber se existe ou não benefício em medicá-las atendendo ao quadro clínico, através da revisão sistemática de artigos e livros científicos, e se sim, em que situações (tendo em conta os ambientes individual, escolar, familiar e social).

Assim sendo, procedeu-se a uma pesquisa de artigos científicos na base de dados PubMed, com ênfase naqueles que apresentavam estudos clínicos randomizados, duplamente cegos e cujo conteúdo ia de encontro ao propósito desta revisão. Através de uma seleção rigorosa, com palavras-chave específicas, cronologia, tipos de estudo e, subsequentemente análise e exclusão com base no resumo, título e artigo completo, obteve-se para elegibilidade sete artigos completos, com os quais se conseguiram dezassete referências de estudo organizadas em duas tabelas com a finalidade de verificar e comparar certas características. Além disso, em onze referências de estudo foi necessário recorrer ao artigo original respetivo face à escassa informação existente, levando a que o número total de artigos elegíveis obtido aumentasse de sete para dezoito.

Concluindo, verificou-se que antes de qualquer intervenção farmacológica deve-se iniciar uma terapia cognitivo-comportamental de, pelo menos, oito semanas. A não melhoria ou agravamento dos sintomas clínicos significa que uma abordagem com psicofármacos seria vantajosa, em que o metilfenidato seria a escolha de primeira linha, sendo que não é aprovado pela “*Federal Drug Administration*”. Desta forma, uma das razões para o metilfenidato estar em primeiro lugar na hierarquia medicamentosa pode ser o facto de este ser o psicofármaco com o maior número de estudos clínicos existentes até à presente data, bem como integrar o maior ensaio clínico randomizado (“*Pharmacotherapy of the Preschool Attention Deficit Hiperativity Disorder Treatment Study*”) constituindo a melhor evidência científica clínica neste momento, referindo de uma forma geral que existe segurança e eficácia em relação ao mesmo, apesar de alguns efeitos adversos terem sido reportados.

Desta forma, no futuro é preciso incidir na realização de mais estudos clínicos, com o maior número de pré-escolares possíveis; diminuir ao máximo o “dropout” das crianças; comparar entre todos os psicofármacos passíveis de benefício clínico e apostar na investigação, não só dos medicamentos que existem como na criação de novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave

Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção; Pré-Ecolares; Crianças; Tratamento; Psicofarmacologia.

Abstract

In Portugal, nowadays, psychopharmacological treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in preschoolers (children under six years old) is not allowed.

The goal of this systematic review is to understand if there is benefit or not to medicate them according to their clinical condition, through the analysis and review of scientific articles and books and, in case there is, in which circumstances (taking into account the scholar, individual, social and family environments).

In this way, a research of scientific articles in PubMed database was made, with emphasis on those that presented randomized, double blind clinical trials and whose content was purpose-directed to this review. According to a strict selection, with specific keywords, timeline, types of study and, afterwards, analysis and exclusion on the basis of the abstract, title and complete article, seven complete articles were obtained for eligibility, through which seventeen study references were organized into two tables with the aim to verify and compare certain characteristics. Besides, in eleven study references it was necessary to search for the original article because of lack of information, which increased the number of total eligible articles from seven to eighteen.

In conclusion, before any psychopharmacological intervention a cognitive behavioral therapy for, at least, eight weeks, should be initiated. Lack of improvement or increase in the severity of clinical symptoms means that an approach with psychopharmacs may be advantageous, in which methylphenidate would be the first choice, despite that is not approved by Federal Drug Administration. In this way, one of the reasons for methylphenidate being in first place in the hierarchy may be due to the fact that this medicine is the one who has the biggest number of controlled clinical studies until today, as also because it integrates the largest randomized clinical trial (*"Pharmacotherapy of the Preschool Attention Deficit Hyperactivity Disorder Treatment Study"*) - which is the best scientific clinical evidence at the moment - which says, in general, that there is security and efficacy about that medicine, even though some adverse effects were reported.

In this way, in the future it is necessary to do more clinical studies with the highest number of preschoolers possible; maximum reduction of dropout in these children; compare all drugs that may have clinical benefit and to do more investigation, not only in the medicines that already exist as in the creation of new treatments.

Keywords

Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Preschoolers; Children; Treatment; Psychopharmacology.

Índice

1. Introdução	1
1.1 Enquadramento geral	1
1.2 Motivação e objetivos	1
1.3 Organização do trabalho	2
2. Revisão da Literatura	3
2.1 Definição da doença	3
2.2 História da doença	4
2.3 Epidemiologia	9
2.4 Etiologia	10
2.5 Apresentação clínica	10
2.6 Pré-escolares	11
2.7 Curso da doença	12
2.8 Diagnóstico	12
2.9 Consequências	13
2.10 Diagnóstico diferencial	13
2.11 Tratamento	14
2.12 Prognóstico	15
3. Critérios de diagnóstico	17
3.1 Comparação entre os sistemas de classificação DSM-V e CID-10	17
4. Metodologia	19
4.1 Pesquisa utilizada	19
4.2 Diagrama	20
4.3 Análise e interpretação	21
5. Conclusão	35
Referências Bibliográficas	39

Lista de Figuras

Figura 1- Método de Pesquisa.....	20
-----------------------------------	----

Lista de Tabelas

Tabela 1- Critérios de diagnóstico de PHDA, conforme o DSM-V	17
Tabela 2- Referências de estudo provenientes de oito artigos considerados elegíveis	21
Tabela 3 - Referências de estudo provenientes de onze artigos considerados elegíveis.....	27

Lista de Acrónimos

ADHD - Attention Deficit Hiperativity Disorder

Amf- Anfetamina

Bupro - Bupropiona

Carba - Carbamazepina

CGAS - Clinical Global Assessment Score

CGI-I - Clinical Global Impression - Improvement

CI - Contraindicação

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª Revisão

Cloni - Clonidina

DAT1 - Dopamine Active Transporter 1

DEX - Dextroanfetamina

Dival -Divalproex

DSM-II - Second Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-III - Third Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-III-R - Revision of the Third Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV - Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV-TR - Text Revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-V - Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EA - Efeitos Adversos

ER-MPH - Extended Release Methylphenidate

F- Feminino

FDA - Federal Drug Administration

GI - Gastrointestinal

Guanf - Guanfacina

IM - Idade Média

MPH-IR - Methylphenidate Immediate Release

ISRS - Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

Lamo - Lamotrigina

Li - Lítio

M - Masculino

MBD - Minimal Brain Disfunction

Mela - Melatonina

MPH - Metilfenidato

MTA - Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Oxcar - Oxcarbazepina

PATS - Pharmacotherapy of the Preschool ADHD Treatment Study

PBT - Parental Behavior Training

PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

RCT - Randomised Controlled Trial

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Topi - Topiramato

Trici- Tricíclicos

Tx - Tratamento

VS - Versus

Zolpi - Zolpiden

Capítulo 1

1. Introdução

1.1 Enquadramento geral

A Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção consiste na perturbação de neurodesenvolvimento mais frequente hoje em dia. Para que ela esteja presente é necessário que a sintomatologia se inicie em idade precoce (menor que doze anos de idade, de acordo com o DSM-V e menor que sete anos de idade, no caso da CID-10) e que em termos de contexto, englobe diferentes ambientes (por exemplo: casa, escola, locais de lazer).^{1,2}

Além do mais, os sintomas são estabelecidos através de várias fontes de informação, nomeadamente proveniente dos relatos das pessoas que mais contactam com o indivíduo em questão (por exemplo, os professores na escola, família em casa, qualquer pessoa que esteja muito tempo com a própria criança e, se possível, ela mesma).³

Existem três sintomas nucleares desta doença (hiperatividade, desatenção e impulsividade) e é a partir deles que se consegue não só diagnosticar a doença, como também identificar o subtipo em que o indivíduo se insere. Podemos dividir esta perturbação em três apresentações: forma combinada (a mais comum), forma desatenta e forma hiperativa/impulsiva.^{4,5}

Atendendo ao facto da perturbação manifestar-se muito cedo, deve ter-se especial atenção às suas repercussões, quer durante a idade pré-escolar e escolar quer na sua continuidade para a idade adulta. Uma abordagem integrada, multidisciplinar, farmacológica e não farmacológica deve ser recomendada de modo a que os sintomas sejam controlados e não apresentem progressão.⁶

1.2 Motivação e objetivos

A vontade de pesquisar e refletir sobre este tema deveu-se muito à importância que o mesmo assume no quotidiano das pessoas, neste caso específico de crianças pré-escolares, e das repercussões que apresenta, quer de modo intrínseco (o sujeito afetado) quer de forma extrínseca (a envolvimento familiar e social).

O facto de haver uma abordagem farmacológica específica em idade escolar, com resultados positivos em termos globais, levou-me a pensar se tal não seria benéfico a partir de uma idade precoce, face aos resultados evidenciados em idade mais avançada, e qual a razão para não haver indicação para se medicar na idade pré-escolar.

A resposta a estas questões constitui, assim, o principal objetivo sobre o qual assenta o conteúdo desta tese.

1.3 Organização do trabalho

A presente revisão sistemática é composta por diferentes etapas: uma introdução, de forma a perceber, em termos gerais, em que se baseia, o que motivou a sua realização, bem como as razões específicas para a elaboração da mesma; uma fase intermédia, em que é feita uma revisão da literatura com enfoque nos pontos mais importantes e relevantes para o desenvolvimento deste trabalho; uma metodologia, que representa o contributo pessoal, e através da qual foi feito uma pesquisa específica da qual se obteve artigos elegíveis, tendo em vista a fundamentação e conclusão dos objetivos propostos e, por último, uma conclusão, em que se pretende referir, explicar e refletir sobre os resultados encontrados.

Capítulo 2

2. Revisão da Literatura

2.1 Definição da doença

Perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento que se caracteriza pela existência de níveis aumentados de atividade motora, falta de atenção e impulsividade, os quais são inconsistentes e não expectáveis, tendo em conta a fase de desenvolvimento da pessoa (criança, adolescente ou adulto), interferindo significativamente no rendimento académico, social ou laboral.^{6,7,8}

De acordo com o CID-10 e o DSM-IV, para que seja feito o diagnóstico de PHDA é necessário que haja cronicidade (pelo menos seis meses) e que o início seja precoce (isto é, antes dos sete anos), enquanto o DSM-V refere que o início dos sintomas esteja presente antes dos doze anos de idade. A referência desta doença costuma ser adiada até aos anos do ensino escolar, apesar de existirem dados e informações que a permitem correlacionar com a idade pré-escolar, visto que é neste período que se gera maior preocupação e incómodo face à interferência com a aprendizagem da criança.^{1,4}

Em termos de apresentação, podemos dividir esta perturbação em três tipos: tipo combinado, que é o mais comum, englobando sintomas tanto de falta de atenção como de hiperatividade/impulsividade; de seguida, tipo predominantemente desatento e, por último, o menos comum, tipo predominantemente hiperativo/impulsivo.^{1,9,10}

Na forma combinada: há uma elevada taxa de insucesso escolar, as alterações comportamentais são mais precoces - com níveis de comportamento agressivos, instabilidade emocional e flutuações no controlo do comportamento e existe uma comorbilidade elevada com perturbações de externalização (oposição/conducta).^{1,9,11}

Na forma desatenta: a referenciação é mais tardia devido ao facto de as crianças serem mais calmas e não perturbarem as aulas; a prevalência nas raparigas é maior; a característica principal é a passividade/falta de energia, as perturbações de externalização e de procura de risco têm uma prevalência reduzida ao contrário das perturbações de internalização (ansiedade, depressão); a performance escolar está severamente afetada com resultados muito negativos e existem piores resultados nas dimensões cognitivas de velocidade de processamento, atenção, performance e fluência.^{1,9}

Na forma hiperativa-impulsiva: Estas crianças são mais agressivas e tendem a apresentar altas taxas de rejeição pelos colegas; os sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a diminuir com o desenvolvimento da criança, tornando-se menos intensos na idade escolar e

adolescência, dando lugar a uma sensação de inquietação interna; comorbilidade elevada com comportamentos antissociais.^{1,6,9}

2.2 História da doença

“*Sir Alexander Crichton (1763-1856)*”

O primeiro relato que se assemelha à PHDA atual data de 1798 por “*Sir Alexander Crichton*”, um médico escocês, que observou modificações na atenção das pessoas.¹²

Contudo, não menciona nenhuma característica que se enquadre no sintoma de hiperatividade/impulsividade, seja devido à não observação, à falha no reconhecimento ou à impossibilidade de descrevê-la.¹²

Foi uma pessoa importante, no sentido em que as suas descrições fornecem alguma evidência sobre a existência desta perturbação no final do século XVIII, apesar de não haver certezas quanto à alusão das mesmas, isto é, se estava de facto a referir-se à PHDA.¹²

“*Heinrich Hoffmann 1809-1894*”

Em 1844, um médico alemão, de nome “*Heinrich Hoffmann*”, criou histórias ilustradas para crianças (de destacar “*Fidgety Phil*”). Nestas, narra episódios que demonstram sintomas de desatenção e hiperatividade.¹²

No entanto, há críticas de que estas crianças são apenas desobedientes ou que outras doenças possam estar envolvidas, além de que os textos ilustrados de “*Hoffmann*” têm como alvo as crianças, o que torna improvável que tenham sido escritos com o objetivo de se dirigir à comunidade médica e de descrever uma patologia.¹²

Desta forma, se as histórias de “*Hoffmann*” dizem respeito a casos de PHDA, tal não pode ser concluído, devido ao facto de a ilustração “*Fidgety Phil*” ser demasiado pequena e de as características de comportamento presentes não serem suficientes para estabelecer, em termos de critérios o diagnóstico desta perturbação. No entanto, “*Fidgety Phil*” tornou-se uma alegoria popular para a PHDA.¹²

“*Sir George Frederick Still (1868-1941)*”

Considerado como o pai da Pediatria Britânica, “*Frederick Still*”, em 1902, deu um conjunto de três palestras denominadas “*The Goulstonian Lectures*”. Nelas, “*Still*” definiu o que era o controlo moral e referiu que este dependia de três fatores: o ambiente, a consciência moral e a intenção.¹²

Além disso, o trabalho desenvolvido sobre a moralidade e a noção original de uma síndrome impulsiva constituíram a base para categorizar a doença mental específica de comportamento anormal da criança (sem envolver qualquer défice intelectual) e a psicopatologia da criança em geral. Por outro lado, a demonstração de uma conexão entre lesão cerebral e comportamento anormal na criança teve uma grande influência no que à conceptualização da PHDA diz respeito.¹²

“Postencephalitic behavior disorder” - 1917-1928

A epidemia de encefalite letárgica veio confirmar a correlação que se pensava existir entre lesão cerebral precoce, causada por exemplo por malformação congénita ou anoxia perinatal, e problemas futuros de comportamento ou dificuldades de aprendizagem.¹²

Muitas das crianças que sobreviveram a esta epidemia apresentaram, posteriormente, significativas sequelas cognitivas e comportamentais. Os efeitos residuais provocados pela encefalite foram descritos como *“Postencephalitic behavior disorder”*.¹²

A era “pós-encefálica” continuou o percurso de *“Still”*, explicando comportamentos não convencionais em termos fisiológicos nas crianças. Foi deveras importante, ao despertar um grande interesse em relação à hiperatividade nas crianças, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento do conceito de PHDA.¹²

“Franz Kramer (1878-1967) e Hans Pollnow (1902-1943) - Hiperkinetic Disease of Infancy”

Dois médicos alemães, em 1932, descreveram uma doença, cujo principal sintoma era a incapacidade das crianças ficarem paradas, denominada de *“Hiperkinetic Disease of Infancy”*.¹²

A impressionante atividade motora destas crianças, sem um determinado objetivo ou propósito, parecia ser muito urgente: não conseguiam estar paradas durante um segundo, corriam de um lado para o outro, escalavam objetos, nomeadamente, aqueles que fossem os mais altos, e ficavam insatisfeitos quando eram impedidos de satisfazer os seus impulsos motores - descrição que se assemelha à definição de hiperatividade dos dias de hoje, um dos principais sintomas da PHDA.¹²

“Kramer” e *“Pollnow”* observaram também que estas crianças, na maioria das vezes, não conseguiam acabar um trabalho, responder a questões ou desconcentravam-se em tarefas

árduas. Estas descrições, hoje em dia, enquadram-se no segundo grande sintoma da PHDA - a desatenção.¹²

Além do mais, o terceiro grande sintoma desta doença (impulsividade) também foi relatado pela grande instabilidade de humor, frequentes ataques de raiva e pela tendência de ser agressivo ou de começar a chorar em lágrimas sem que houvesse uma razão especial para tal.¹²

O facto de “*Kramer*” e “*Pollnow*” terem conseguido descrever os 3 principais sintomas da PHDA, em particular os sintomas motores, faz com que o trabalho de ambos esteja muito próximo dos atuais sistemas de classificação.¹²

“O primeiro tratamento da hiperatividade (*Charles Bradley, 1902-1979*)”

O grande impulsionador no tratamento da hiperatividade tem o nome de “*Charles Bradley*”, médico que descobriu em 1937, de modo acidental, que o comportamento das crianças melhorava através do uso de estimulantes.¹²

A realização de pneumoencefalogramas - procedimento que criava dores de cabeça nos pacientes - levou a que este médico tentasse estimular o plexo coróide com anfetamina (o estimulante mais potente que existia), não havendo, contudo, melhoria a nível álgico. Apesar disso, o medicamento teve um efeito substancial no comportamento e na performance escolar de algumas crianças.¹²

Posteriormente, através de um ensaio clínico com 30 crianças, foi possível a “*Charles*” observar uma grande melhoria a nível comportamental, identificando, mais tarde, as crianças mais propensas a beneficiar deste tratamento (como por exemplo, aquelas que se distraíam muito facilmente, com discalculia, com labilidade de humor, má memória, impulsividade e hiperatividade).¹²

As observações de “*Bradley*” em relação aos efeitos dos estimulantes em crianças hiperativas foram revolucionárias e consideradas importantes descobertas no tratamento psiquiátrico.¹²

Apesar disto, as evidências de “*Bradley*” não tiveram seguimento a nível de investigação durante pelo menos 25 anos, muito possivelmente devido à extensa influência da psicanálise na altura, bem como, a suposição de que não havia qualquer base biológica nas alterações de comportamento e que estas requeriam intervenções psicológicas.¹²

“*Minimal Brain Damage*”

O conceito de “*Minimal Brain Damage*” dependia de determinadas considerações: em primeiro lugar, formas moderadas de lesão cerebral na infância, mesmo despercebidas na altura, poderiam originar sequelas a nível comportamental, que ficariam evidentes em período escolar; em segundo, foram discutidas possíveis variações no tipo, extensão e

localização da lesão; e por fim e em terceiro lugar, o dano cerebral tanto podia ser mínimo ou severo e agudo ou crónico.¹²

A nova definição caracterizava-se pela suposição de que mesmo que a lesão cerebral não fosse objetivada ou demonstrada, estaria presente e causaria comportamento hiperativo anormal. Podia-se, desta forma, inferir que existia dano cerebral, somente pela modificação comportamental, não sendo necessário qualquer evidência neurológica de lesão. A presença, apenas, do sintoma de hiperatividade era suficiente para o diagnóstico - sinal claro da associação de “minimal brain damage” como sendo uma síndrome específica.¹²

“Minimal Brain Dysfunction”(MBD)

Nos anos 60, o conceito de “*Minimal Brain Damage*” é contestado e substituído por “*Minimal Brain Dysfunction*”. Defende-se que este tem por base uma lesão funcional, não sendo necessário que haja uma alteração anatómica nem condição médica patológica aguda ou crónica (ambas ausentes habitualmente) que leve a dano cerebral.¹²

O termo “*Minimal Brain Dysfunction*” refere-se a crianças com mudanças comportamentais ou de aprendizagem, associadas a alguma alteração no sistema nervoso central. Porém, estas crianças apresentam parâmetros de inteligência dentro da normalidade.¹²

“Hyperkinetic reaction of childhood (1968, third edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-II)”

Apesar do conceito anterior de MBD ter persistido até os anos 80, o seu declínio começou nos anos 60, com muitas críticas a surgirem, entre as quais: a contestação de que as anormalidades de neurodesenvolvimento eram inespecíficas e comuns a outras patologias psiquiátricas; muitos casos de MBD não mostravam indícios de hiperatividade ou de outras características postuladas; o facto de ser demasiado geral e heterogéneo; ser mais especulativa do que definitiva e devido à falta de evidência científica.¹²

Deste modo, para definir a doença era necessário uma observação objetiva das atitudes e conduta das crianças, em vez de um mecanismo etiológico que não era presenciado nem conhecido.¹²

Em 1968, o conceito de hiperatividade foi incorporado na nomenclatura oficial de diagnóstico, isto é, na segunda edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações, como Reação Hiperkinética Infantil e definido por hiperatividade, inquietude, distração e falta de atenção, especialmente em crianças pequenas; estes sintomas iam diminuindo a partir da adolescência.¹²

“Attention deficit disorder: with and without hyperactivity (1980, third edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III)”

Em 1980, com a publicação do DSM-III, a Associação Americana de Psiquiatria mudou o nome de Reação Hiperkinética Infantil para Perturbação de Défice de Atenção com ou sem Hiperatividade Residual - referindo que o sintoma de hiperatividade já não era um critério de diagnóstico essencial, ao contrário da desatenção e impulsividade, considerados como tendo um papel significativo no estabelecimento do diagnóstico. Em adição, o DSM-III introduziu uma unidade de classificação numérica para os sintomas, diretrizes específicas para a idade de início e duração dos mesmos e a necessidade de exclusão de outras doenças psiquiátricas da infância.¹²

“Attention deficit hyperactivity disorder (1987, revision of the third edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R)”

A discussão relativamente à importância dos sintomas continuou e surgiram de forma controversa subtipos de Défice de Atenção, com presença ou não de hiperatividade.¹²

Não havia evidência se os dois subtipos de Défice de Atenção, com e sem hiperatividade, eram similares ou se deveriam ser considerados como duas entidades psiquiátricas distintas. Como tal, nesta revisão o conceito dos dois subtipos foi removido e deu-se um novo nome: Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade - os sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade foram combinados numa única lista de sintomas com um único sistema de classificação. O subtipo Défice de Atenção sem Hiperatividade foi removido e designado para uma categoria residual, denominada de Défice de Atenção Indiferenciado.¹²

“Attention deficit hyperactivity disorder (1994, fourth edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV)”

Foi descoberto que as crianças com o subtipo défice de atenção sem hiperatividade eram diferentes daquelas que apresentavam hiperatividade, no sentido em que eram menos ativas, letárgicas e tinham piores resultados académicos; por outro lado, eram menos agressivas e menos rejeitadas pelos seus pares.¹²

Com o avanço da tecnologia e investigação científica, as interpretações históricas de lesão cerebral mínima ou disfunção foram apoiadas através dos métodos de imagem cerebral - que mostraram anormalidades cerebrais em muitas crianças com PHDA, especificamente a diminuição de tamanho do córtex pré-frontal e corpo estriado; houve a descoberta de envolvimento genético na etiopatogenia da doença e reconheceu-se que esta perturbação não era exclusivamente da infância, não desaparecendo com o avançar da idade, como se pensava

anteriormente, mas sim que era crónica e podia persistir na vida adulta (demonstrado, por exemplo, através de marcadas dificuldades no trabalho) em muitos casos.¹²

Três subtipos da PHDA foram identificados: tipo predominantemente desatento, um tipo predominantemente hiperativo-impulsivo e uma combinação de sintomas de ambos. Desta forma, foi reintroduzido a possibilidade de diagnóstico puramente de défice de atenção.¹²

“Attention deficit hyperactivity disorder (2000, text revision of the fourth edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR)”

Os grandes objetivos desta revisão consistiam em manter a estrutura da mesma e corrigir eventuais erros que pudessem existir.¹²

A utilização dos critérios de DSM-IV no diagnóstico de adultos foi posta em causa, face aos ensaios clínicos da PHDA incluírem apenas crianças e adolescentes até aos 17 anos.¹²

“Attention deficit hyperactivity disorder (2013, fifth edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V)”

A PHDA é incluída na categoria diagnóstica das “perturbações do neurodesenvolvimento”, assumindo-se que a sua etiologia é neurobiológica.¹²

Os três tipos de PHDA mantêm-se, contudo, em vez de estarem designados por “subtipos”, agora estão intitulados como apresentações - englobando três níveis em cada um deles, dependendo da gravidade (ligeira, moderada ou grave) e número de sintomas presente no indivíduo.¹²

Os mesmos dezoito sintomas estão presentes, sendo que a única alteração que acontece é nos adolescentes mais velhos (17 anos) e adultos, que em vez de serem necessários seis sintomas apenas são precisos cinco. Já nas crianças o critério não se modifica, e seis sintomas têm de estar presentes. Em todas as faixas etárias, impõe-se que a sintomatologia exista em dois contextos bem documentados diferentes (exemplos: escola, casa, trabalho).¹²

2.3 Epidemiologia

A PHDA está presente na maioria das culturas, em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos. Ainda assim, a sua incidência é mais baixa nas populações afro-americana e latina do que na caucasiana. Ocorre tanto em homens como em mulheres, sendo mais frequente no sexo masculino, com um rácio de 2:1 nas crianças e 1,6:1 nos adultos.^{1,6}

2.4 Etiologia

É uma doença heterogênea e multifatorial, isto é, não existe uma causa específica para o seu aparecimento.⁶

Pode ser causada por uma variedade de condições psicológicas, biológicas e sociais que tanto podem atuar individual como coletivamente. Dentro destas condições destacam-se:

- Os fatores genéticos, neuroquímicos e neuroanatômicos: a hereditariedade familiar dos sintomas mostra forte evidência de suscetibilidade genética, uma vez que, 20 a 30% dos pais de crianças hiperativas manifestaram comportamentos hiperativos durante a infância, com risco 3 a 5 vezes maior se um progenitor estiver afetado; por outro lado, surgiu a descoberta de genes envolvidos como aqueles dos recetores D2 e D4 e do transportador DAT1, bem como, a descoberta de neurotransmissores como a dopamina e noradrenalina, os quais aparentam ter um papel significativo na mediação da propagação dos sinais e regulação dos circuitos (entre córtex pré-frontal, gânglios da base e possivelmente cerebelo) e, além disso, alterações nos níveis de serotonina também podem estar envolvidas, particularmente na modulação e regulação do sistema dopaminérgico.^{6,7,9,13,14}

- Os fatores pré e perinatais: álcool, tabaco, cocaína, alguns fármacos como benzodiazepinas e anticonvulsivantes, e metais pesados, como por exemplo o chumbo, durante a gravidez podem estar associados à PHDA. Além disso, baixo peso ao nascer, prematuridade, infecções, complicações obstétricas, disfunções cerebrais e má nutrição também podem ter alguma relação.^{6,7,9}

- Os fatores dietéticos: representam uma etiologia cientificamente controversa, na medida em que existem estudos científicos que sugerem influência de certos aditivos alimentares e açúcares e outros que os excluem.⁶

- Os fatores sociofamiliares: ambientes socialmente desfavorecidos, famílias muito numerosas, práticas parentais pouco consistentes, cuidados precoces pobres ou perturbados e acolhimento institucional representam fatores de risco, tendo também um importante papel no prognóstico.^{1,6,7,9,13}

2.5 Apresentação clínica

Clinicamente, a principal característica da PHDA é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, que afeta o funcionamento ou desenvolvimento da pessoa.¹

Quanto à desatenção, esta apresenta-se como fácil distração em determinadas tarefas, ausência de perseverança, incapacidade em manter a concentração, desorganização,

esquecimentos, dificuldade em seguir orientações ou indicações - não estando estes comportamentos associados a qualquer falta de compreensão ou resultado de desafio por parte da pessoa.^{1,6,15}

Quanto à segunda característica, a hiperatividade, esta apresenta-se como uma atividade motora excessiva, fala excessiva, agitar, abanar ou sacudir exageradamente e correr ou saltar em situações inapropriadas. No adulto, a hiperatividade manifesta-se como inquietude extrema ou esgotamento dos outros devido às suas ações.^{1,6,15}

Por fim, quanto à impulsividade esta evidencia-se através de atitudes precipitadas que ocorrem imprudentemente e com grande probabilidade de causar uma lesão à própria pessoa. Pode ser ainda consequência de uma vontade imediata de receber uma recompensa ou incapacidade em lidar com a frustração.^{1,6,15}

As manifestações clínicas mudam consoante a idade/fase de desenvolvimento em que a pessoa se encontra. Na idade pré-escolar predominam os sintomas de hiperatividade e impulsividade, os quais vão diminuindo, tornando-se menos acentuados na idade escolar e adolescência - sendo substituídos por uma sensação de inquietude extrema. No que diz respeito à falta de atenção, esta pode manter-se até à idade adulta, tal como a inquietude e impulsividade. Outros sintomas podem estar presentes, além dos nucleares, como dificuldades em áreas cerebrais executivas (planeamento, organização, memória de trabalho), atrasos de desenvolvimento e défices a nível emocional, comportamental ou social - podendo estes sintomas serem difíceis de ser reconhecidos em contexto de consulta médica face ao ambiente incómodo que esta pode representar para a pessoa.⁶

2.6 Pré-escolares

A PHDA é o problema comportamental mais diagnosticado em idade escolar, contudo são admitidas em consulta cada vez mais crianças em idade pré-escolar com sintomas típicos desta perturbação. Apesar disto, um escasso número é clinicamente diagnosticado e as dificuldades devem-se principalmente: à complexidade na distinção entre o que é comportamento normal e anormal; à variabilidade do comportamento em diferentes contextos; à frequente associação de condutas típicas de PHDA com outros distúrbios comportamentais (comorbilidades) e ao uso de instrumentos de medição não validados durante este período de idade, face à ausência, até recentemente, de materiais de diagnósticos bem estruturados e de alta qualidade.^{3,13}

Os pré-escolares (crianças menores de seis anos de idade) são um grupo especial, na medida em que apresentam características específicas que os distinguem da idade escolar e adulta. A nível de desenvolvimento cognitivo, estão perante alterações significativas, como por exemplo, aprender a tomar atenção, testar limites, inibir impulsos e alterações de memória e

de linguagem. Em relação ao metabolismo, este é mais rápido face à atividade hepática aumentada, o que leva a que seja necessário um ajuste nas doses dos medicamentos, devendo-se começar com a mais baixa possível e observar a resposta clínica antes de qualquer mudança no tratamento farmacológico.^{3,16,17}

Em relação a medicação, dados sugerem que os estimulantes, como o metilfenidato, são considerados seguros e eficazes, contudo a sua eficácia é menor e têm mais efeitos adversos (relativamente ao humor, sono, apetite, comportamento) neste período comparativamente com a idade escolar. Além disso, a individualidade em termos de desenvolvimento, humor e sensibilidade no que aos fármacos psicotrópicos diz respeito torna a abordagem terapêutica bastante mais difícil.^{16,17,18}

2.7 Curso da doença

Antes dos 4 anos de idade, é muito difícil de diferenciar se o excesso de movimentos motores (andar, correr, pular, mexer-se) é normal ou não. Isto resulta do facto de estes serem altamente variáveis nesta altura, dependendo da criança em questão e da sua história pessoal e familiar.¹

É nos anos de ensino fundamental que os primeiros sinais começam a ficar mais evidentes e a afetar negativamente a pessoa. Neste período sobressai a desatenção (a hiperatividade manifesta-se principalmente nos anos pré-escolares, atenuando normalmente na adolescência - podem ficar apenas alterações de inquietude, falta de paciência, nervosismo e irrequietude).¹

Durante a adolescência, inicialmente observa-se uma estabilidade na maior parte dos casos. No entanto, em alguns deles há o aparecimento de comportamentos antissociais - que consistem na transgressão das normas da sociedade, relacionado, por vezes, com condutas ilegais.¹

Por fim, na vida adulta, em geral, apesar da diminuição das manifestações de hiperatividade, pode persistir dificuldades ao nível do planeamento, inquietação, falta de atenção e impulsividade - uma minoria das quais pode mesmo tornar-se complicado e complexo.¹

2.8 Diagnóstico

Quanto ao diagnóstico de PHDA, este é feito exclusivamente pela clínica - através da história clínica e do exame físico. A história clínica é obtida de acordo com a informação dada pelos cuidadores e pela escola, no caso de ser uma criança, ou pelos dados recolhidos, quer por familiares e amigos próximos quer pelo próprio indivíduo.⁶

Existem algumas escalas que podem ajudar (como por exemplo a escala de “*Conners*”, “*ADHD Rating Scale*” e “*Child Behaviour Checklist*”), bem como testes de avaliação cognitiva e neuropsicológica e testes específicos para medir a atenção sustentada (capacidade do sujeito em manter-se atento durante uma atividade contínua e repetitiva, por um longo período de tempo, sem distrações).^{6,13}

A maior parte das pessoas é diagnosticada com PHDA na infância, sendo que esta começa neste período. Para que um adolescente ou adulto receba este diagnóstico é necessário que tenha havido sintomas antes dos 12 anos de idade, no caso do DSM-V, sendo que a CID-10 refere que os sintomas têm de ocorrer antes dos sete anos de idade. As memórias dos adultos sobre qualquer sintomatologia na infância tendem a não ser confiáveis, sendo necessário procurar outras informações como complemento (exemplo: história de má performance académica, problemas no trabalho ou dificuldades relacionais).¹

É necessário, contudo, ter atenção ao facto de que os sintomas podem ser confundidos com problemas emocionais, disciplinares, tal como podem nem ser detetados numa criança calma ou bem-comportada, podendo adiar o diagnóstico.^{1,6}

2.9 Consequências

Nas crianças, as consequências desta doença são: mau desempenho escolar e académico, bem como dificuldades em termos de relacionamentos sociais. Já nos adultos surge uma maior probabilidade (comparativamente às pessoas que não manifestam esta perturbação) de redução da performance a nível profissional, desemprego e desentendimentos interpessoais.^{1,7}

As comorbilidades associadas são comuns, sendo a Perturbação de Oposição e Desafio a principal delas no que às crianças diz respeito. Além disso, a Perturbação de Desregulação do Humor Disruptivo e a Perturbação Específica da Aprendizagem exibem também alguma preponderância. Além do mais, existe maior suscetibilidade em originar-se lesões, acidentes ou violações de trânsito e também de se adquirir obesidade.¹

Todas estas situações potenciais são um sinal indicativo de distúrbio de neurodesenvolvimento, contribuindo negativamente em termos multidisciplinares, o que poderá levar a repercussões substanciais na qualidade de vida do indivíduo, apesar da variabilidade que existe, dependendo de pessoa para pessoa.¹

2.10 Diagnóstico diferencial

É importante distinguir a PHDA de ações e comportamentos que se revelam normais para a etapa de vida em que a pessoa está presente, nomeadamente maiores índices de desatenção

ou atividade motora que podem apenas ser superiores no indivíduo em questão, mas que não são de todo patológicos. Esta distinção pode ser particularmente complicada em idades pré-escolares.^{1,4,6}

Além disso existem outras situações a que se deve estar atento no que à diferenciação diz respeito, como perturbações pedopsiquiátricas: Perturbação de Oposição e Desafio, Perturbação Explosiva Intermitente, Perturbação de Desenvolvimento Intelectual, Perturbação de Conduta, Perturbação de Personalidade Antissocial, Perturbação do Espetro do Autismo, Perturbação do Apego Reativa, Perturbação Depressiva, Perturbação Bipolar, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Perturbação e Tiques, Perturbação Piscótica, hiperatividade situacional, ansiedade, uso de substâncias e dificuldades de aprendizagem. Por outro lado, referir os aspetos psicossociais (negligência e violência, famílias problemáticas, dificuldades de relacionamento, interações negativas) e mencionar também outras doenças médicas, como défices sensoriais, epilepsia, patologia tiroideia, doenças genéticas e efeitos da medicação.^{1,4}

2.11 Tratamento

O tratamento mais efetivo assenta numa abordagem multimodal, combinando aspetos educacionais, psicossociais e farmacológicos.^{6,11}

Quanto à abordagem educacional e psicossocial, o esclarecimento de todas as partes envolvidas acerca da doença e de formas de lidar com ela é de extrema importância, tal como impedir que surjam novos problemas concomitantes. Podem ainda juntar-se técnicas psicoterapêuticas cognitivo-comportamentais, programas de treino parental e treino de competências sociais.^{6,11}

Quanto à abordagem farmacológica, o fármaco de primeira linha utilizado é o psicoestimulante metilfenidato¹⁹, estando a sua eficácia demonstrada atualmente. Pode ter alguns efeitos adversos como por exemplo: diminuição do apetite e do peso; insónia, cefaleias, dor abdominal, tiques e irritabilidade. Além disso, deve existir alguns cuidados na sua prescrição perante patologia cardíaca, devendo ser feita monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca, bem como do peso e da altura da pessoa em questão. O medicamento de segunda linha é a atomoxetina, um inibidor específico de recaptção da noradrenalina, que é menos eficaz em relação aos sintomas nucleares. Em terceira linha, podem ser utilizados os antidepressivos tricíclicos, alfa-2-agonistas (guanfacina ou clonidina) ou bupropiona.⁶

Contudo, atualmente em Portugal, não existe indicação para medicar crianças com menos de 6 anos de idade.²⁰

Quanto à abordagem farmacológica, de acordo com as “*guidelines*”:

- A SIGN recomenda que a PHDA grave utilize os estimulantes como primeira linha, no que à escolha da medicação diz respeito. A atomoxetina está recomendada em crianças em que a medicação psicoestimulante não é apropriada, não é tolerada ou não é eficaz;²¹

- As “*guidelines*” australianas recomendam que, quando perante PHDA grave, o tratamento com estimulantes (MPH ou DEX) deve ser considerado como primeira linha em relação ao tratamento farmacológico (evidência de grau A); a escolha entre IR-MPH ou ER-MPH depende do perfil dos sintomas, como também da criança em específico da preferência dos cuidadores (evidência de grau A para crianças e evidência de grau B para adolescentes); a atomoxetina deve ser considerada em crianças e adolescentes com PHDA grave e que não respondem ou são intolerantes à medicação estimulante ou se contraindicada.²¹

- Segundo a NICE: o tratamento farmacológico está reservado para as crianças e adolescentes com sintomas graves. Quando apropriado, MPH, atomoxetina e DEX estão recomendados; se houver mais do que uma escolha apropriada, o medicamento mais barato deve ser prescrito, além de que, para melhorar a adesão ao tratamento deve-se usar regimes simples como uma toma uma vez ao dia, bem como atender a fatores como “compliance”, formas de tomar e preferências da criança ou adolescente, bem como dos seus cuidadores.²¹

Além disso, é recomendado um estilo de vida saudável através de: uma dieta equilibrada, atividade física três a cinco vezes por semana de intensidade moderada com duração de pelo menos 30min, quantidade suficiente de horas de sono e, por fim, limitar diariamente as horas que se passa ao telefone, computador e televisão.⁶

2.12 Prognóstico

O prognóstico é muito variável, mesmo quando se age precocemente e de forma adequada. O excesso de atividade tende a diminuir na adolescência, contudo existem muitos indivíduos que continuam a apresentar problemas de desatenção, hiperatividade e impulsividade em idade adulta.⁶

Aquando da existência de comorbidades este é pior, principalmente quando há perturbações de comportamento - podendo levar ao desenvolvimento de perturbação antissocial, dificuldades laborais e relacionais, acidentes de trabalho e viação e ao consumo e abuso de substâncias psicotrópicas (exemplo: cocaína).^{4,6}

Capítulo 3

3. Critérios de diagnóstico

3.1 Comparação entre os sistemas de classificação DSM-V e CID-10

Tabela 1- Critérios de diagnóstico de PHDA, conforme o DSM-V

Critérios de diagnóstico de PHDA, conforme o DSM-V	
<p>A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade por pelo menos 6 meses, o qual é inconsistente com o funcionamento e desenvolvimento normal da criança/pessoa, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):</p>	
<p>(1) Desatenção (6 ou mais sintomas):</p> <p>a) Não presta atenção aos detalhes ou comete erros por descuido;</p> <p>b) Apresenta dificuldades em manter a atenção no desempenho de tarefas ou atividades;</p> <p>c) Parece não ouvir quando lhe dirigem a palavra;</p> <p>d) Não segue instruções e não termina os trabalhos escolares, tarefas rotineiras ou de trabalho (sem ser por comportamentos de oposição ou incompreensão das tarefas);</p> <p>e) Apresenta dificuldades em organizar tarefas e atividades;</p> <p>f) Evita, sente repugnância ou está relutante em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (tais como trabalhos escolares e de índole administrativa);</p> <p>g) Perde coisas necessárias para as tarefas ou atividades (brinquedos, lápis, cadernos, etc);</p> <p>h) Distrai-se facilmente com estímulos externos irrelevantes;</p> <p>i) Esquece as atividades diárias.</p>	<p>(2) Hiperatividade e Impulsividade (6 ou mais sintomas):</p> <p>a) Movimenta excessivamente as mãos e os pés, move-se quando está sentado;</p> <p>b) Levanta-se na sala de aula ou em outras situações em que se esperaria que ficasse sentado;</p> <p>c) Corre ou salta excessivamente em situações inapropriadas (em adolescentes e adultos pode limitar-se a uma sensação subjetiva de impaciência);</p> <p>d) Tem dificuldades em jogar ou dedicar-se tranquilamente a atividades de lazer;</p> <p>e) Está “a mil por hora” ou age como se fosse movido por um motor;</p> <p>f) Fala em excesso;</p> <p>g) Responde às perguntas antes de elas terem sido terminadas;</p> <p>h) Tem dificuldades em aguardar a sua vez;</p> <p>i) Interrompe ou interfere nas atividades dos outros (jogos ou conversas).</p>
<p>B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes antes dos 12 anos de idade.</p>	

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional, reduzindo a qualidade de vida da criança/pessoa.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são melhor explicados por outra perturbação mental (p. ex., perturbação de humor, perturbação de ansiedade, perturbação dissociativa, perturbação de personalidade, intoxicação ou abstinência de substâncias).

Para se determinar um determinado subtipo (combinado, predominantemente desatento ou predominantemente hiperativo-impulsivo) é necessário que os respectivos sintomas tenham estado presentes nos últimos seis meses.¹

Denomina-se “em remissão parcial” quando se verificou todos os critérios no passado, contudo, nem todos eles foram preenchidos nos últimos seis meses - não obstante, a influência negativa em termos sociais, acadêmicos ou profissionais mantém-se.¹

Relativamente à gravidade, esta pode dividir-se em três classes: leve (poucos sintomas ou nenhum além daqueles precisos para se fazer o diagnóstico, juntamente com pouco prejuízo a nível funcional), grave (existem muitos sintomas presentes, ou estes são muito graves, além daqueles necessários para se fazer o diagnóstico ou os sintomas podem levar a prejuízo elevado a nível social, profissional ou académico) e moderada (sintomas e prejuízo funcional entre o leve e o grave).¹

Em relação ao Sistema de Classificação CID-10 as principais diferenças são as seguintes:

De acordo com o Sistema de Classificação CID-10 (classificação organizada por códigos), a Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (denominação pelo DSM-V) tem outra nomenclatura - designa-se por Perturbação Hipercinética de atividade e atenção e é codificada por F90.0.²

Este sistema de classificação define reação hipercinética como um défice grave e persistente em termos de desenvolvimento psicológico e caracterizada por sintomatologia de hiperatividade-impulsividade e desatenção (ambos são necessários para o diagnóstico - equivale ao especificador misto no DSM-V), tendo que ocorrer antes dos sete anos de idade.²

Em relação aos critérios, estes são semelhantes, mas mais restritivos, não havendo subtipos ou especificadores.⁶

Capítulo 4

4. Metodologia

4.1 Pesquisa utilizada

A pesquisa bibliográfica utilizada, de forma a responder aos objetivos propostos nesta tese, baseou-se fundamentalmente em artigos científicos, provenientes da base de dados PubMed, os quais foram, posteriormente selecionados e analisados, de acordo com as informações que se pretendia (tratamento psicofarmacológico de PHDA nos pré-escolares) para o conteúdo desta revisão sistemática.

Os detalhes de pesquisa foram os seguintes:

```
“[(("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR ("pharmacological"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "pharmacological treatment"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields]) AND ("child, preschool"[MeSH Terms] OR ("child"[All Fields] AND "preschool"[All Fields]) OR "preschool child"[All Fields] OR "preschoolers"[All Fields])) AND ("2008/08/10"[PDat] : "2018/08/07"[PDat])]”
```

Além disso, os detalhes de pesquisa foram restringidos aos artigos científicos existentes nos últimos dez anos, considerando-se apenas os seguintes tipos de artigos: “Clinical study”, “Clinical trial”, “Controlled Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Randomised Controlled Trial”, “Review” e “Systematic Reviews”, dos quais se obteve sete artigos elegíveis para síntese qualitativa, conseguindo-se dezassete referências de estudo. Além do mais, em onze referências de estudo foi necessário recorrer ao artigo original respetivo face à escassa informação existente, levando a que o número total de artigos elegíveis obtido aumentasse de sete para dezoito.

O procedimento de pesquisa bibliográfica está descrito através de um diagrama, enquanto o conteúdo das referências de estudo está organizado em duas tabelas distintas, com respetiva análise e interpretação.

4.2 Diagrama

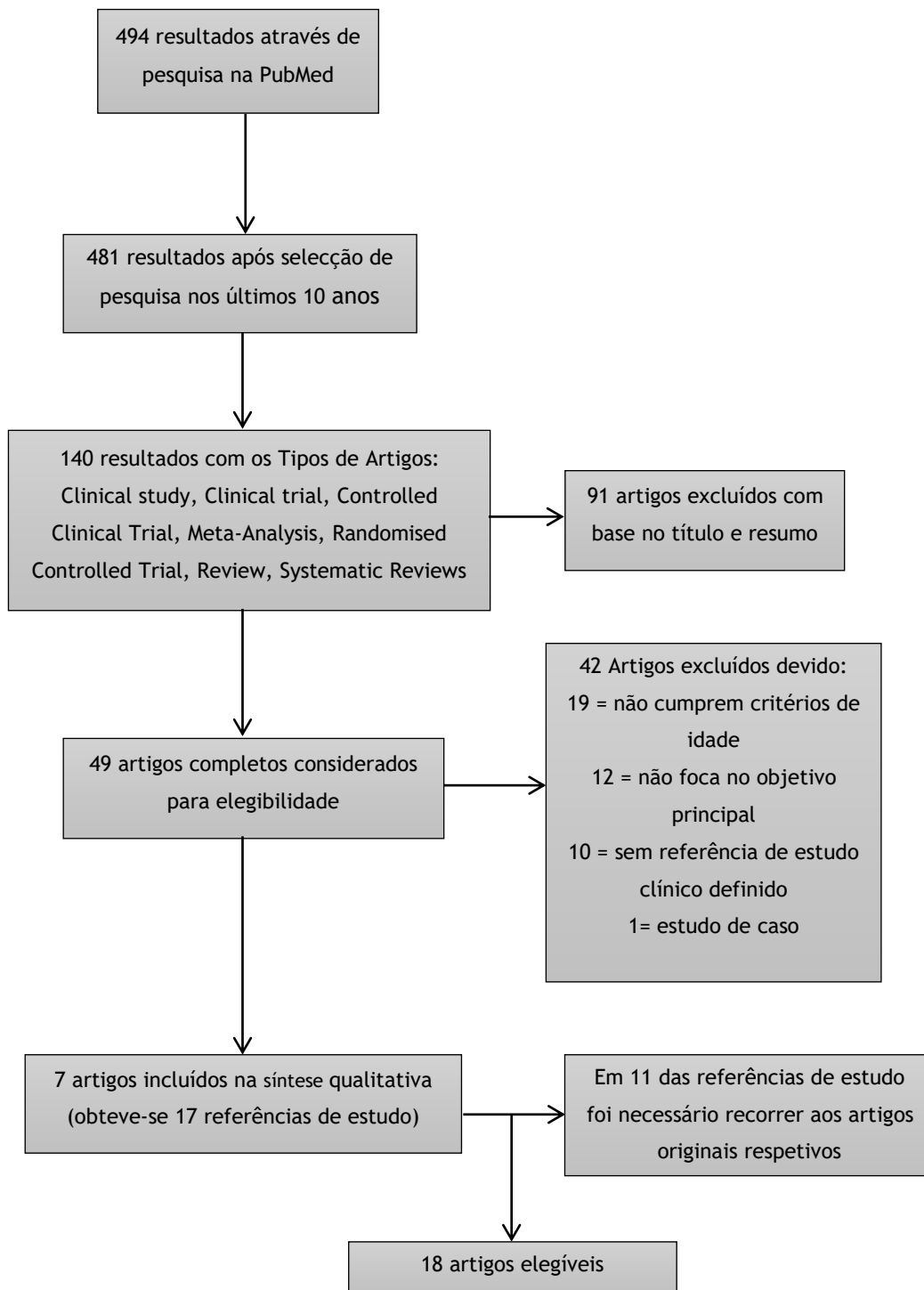


Figura 1- Método de Pesquisa

4.3 Análise e interpretação

De seguida, pode-se encontrar sete referências de estudo, provenientes de oito artigos considerados elegíveis, organizadas numa tabela. Esta apresenta algumas separações, com comentários relativos aos estudos específicos, de modo a entender-se melhor cada um deles. Além disso, o objetivo foi estudar e comparar certas características nos estudos, nomeadamente: a população, os subtipos de PHDA, os critérios de diagnóstico, o tratamento, a eficácia e comentários sobre informações importantes em cada um dos estudos.

Tabela 2- Referências de estudo provenientes de oito artigos considerados elegíveis

Referência do estudo	População	PHDA-subtipos	Diagnóstico-critérios	Tratamento	Eficácia	Comentário
-Vitiello B, 2015 ²²	-n= 303; -IM: 4,4 anos (3-5.5); -75% M e caucasiano, 25% F; - Alta % de pais com grau =/> a Escola Secundária. -Duração de seis anos.	-Hiperativo/ Impulsivo; -Combinado.	-DSM-IV.	-MPH e Amf; -Atomoxetina; -Cloni e Guanf -ISRS; -Bupro, trici; -Li, Dival, Carba, Oxcar, Topi e Lamo; - Buspirona; - Mela, Zolpi, Difenidramina.	-Independentemente do tipo de medicação, em média a amostra de estudo estava funcionalmente limitada, com CGAS score <60, especialmente no grupo dos antipsicóticos; -Considerável heterogeneidade no curso da farmacoterapia a longo prazo.	-Follow-up aos 3 e aos 6 anos, após entrada no estudo (1/3 da amostra perdeu-se ao longo do follow-up); -Medicação classificada segundo categorias; -Farmacoterapia definida como o uso de uma classe específica de medicação, pelo menos 50% dos dias, 6M antes de reavaliação. -Tratamento combinado (polifarmacologia) foi relativamente comum e aumentou entre os anos 3 e 6. -No final do estudo, os participantes foram referenciados para continuarem o tratamento na comunidade e para visitas periódicas a centros de investigação para reavaliação observacional.

Legenda: n - Amostra; IM - idade média; M - Masculino; F - Feminino; % - Percentagem; =/> - Igual e/ou maior; DSM-IV - Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; 6M - Seis Meses; CGAS - Clinical Global Assessment Score MPH - Metilfenidato; Amf - Anfetamina; Cloni - Clonidina; Guanf - Guanfacina; ISRS - Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; Bupro - Bupropiona; Trici - Tricilicos; Li - Lítio; Dival - Divalproex; Carba - Carbamazepina; Oxcar - Oxcarbazepina; Mela - Melatonina; Zolpi - Zolpidem

Relativamente a “*Vitiello B, 2015*”²² - um estudo cujo objetivo foi perceber a eficácia a longo prazo (durante 6 anos) de tratamento psicofarmacológico destaca-se as seguintes características: envolveu 303 pré-escolares com sintomas de PHDA persistentes e que não responderam a intervenção comportamental através de treino parental previamente ao estudo, dois quais 206 foram reavaliados ao fim de três anos e 179 ao fim de seis anos, no final; diversas classes de medicações farmacológicas foram utilizadas, as quais, juntamente com os dados clínicos das crianças foram obtidos através dos pais; a farmacoterapia definiu-se como o uso de uma classe específica de medicação pelo menos em 50% dos dias, seis meses antes da entrada no estudo; concluiu-se que a medicação utilizada a longo prazo foi heterogénea, em que apesar da maior parte das crianças estar a receber um estimulante, uma em cada quatro crianças estava sem medicação e uma em cada dez crianças estava a receber um antipsicótico e que a maior parte das crianças a ser tratada com metilfenidato continuaram a usá-lo nos anos escolares subsequentes.

<p>-<i>Greenhill L, 2006</i>^{23,24,25}</p>	<p>-n= 165; -Idade: 3-5,5 anos; -74% M, 26% F; -Duração de 70 semanas. -Constituído por 8 fases.</p>	<p>-Combina- do ou predomi- nantemen- te hiperativo/ impulsivo</p>	<p>-DSM-IV</p>	<p>-MPH-IR vs Placebo</p>	<p>-Sintomas de PHDA diminuíram substancialmente com MPH nas doses de 2.5mg, 5mg e 7.5mg 3x/dia, comparativamente com placebo. Contudo, na dose de 1.25mg não se observou essa diminuição. -Avaliação de eficácia de acordo com escala de “<i>Conners</i>” para professores.</p>	<p>-92% toleraram MPH; -EA relacionados com: apetite, sono, queixas gastrointestinais, isolamento social, letargia, e, menos comuns taquicardia e pressão arterial elevada. Possibilidade de convulsão; -Efeito clínico menor, em comparação com o estudo MTA nas crianças escolares. -Tratamento começava inicialmente com doses baixas, contudo doses mais altas eram necessárias para manutenção.</p>
<p>-<i>Tandon M, 2017</i>¹⁶</p>	<p>-n=38; -Duração de 6 semanas; -Sexo da amostra sem referência.</p>	<p>-Não refere.</p>	<p>-Não refere.</p>	<p>-Risperidona (0.5- 1.5mg/dia) vs MPH (5- 20mg/dia).</p>	<p>-Benefício clínico significativo em relação aos dois grupos, semelhante entre ambos, baseado na escala de “<i>Conners</i>” para pais.</p>	<p>-Pré-escolares com sintomas de externalização significantes; -Efeitos metabólicos adversos não foram analisados/registados.</p>

Legenda: n - Amostra; MPH-IR - Methylphenidate Immediate Release; MTA - Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study

“Greenhill L, 2006”^{23,24,25} foi um estudo que incorporou 165 pré-escolares e que teve uma duração de 70 semanas. Consistiu em 8 fases e as crianças apresentavam PHDA grave do subtipo combinado ou hiperativo/impulsivo, comorbilidades (sendo a Perturbação de Oposição e Desafio a mais comum, estando presente em 52% dos participantes), um quociente de inteligência normal e a sua idade média era de 4,4 anos. O propósito do estudo foi comparar a eficácia do MPH-IR (nas doses de 1.25mg, 2,5mg, 5mg e 7,5mg, dadas de modo aleatório e na mesma proporção) e do placebo em termos de reversão dos sintomas da condição clínica subjacente. Verificou-se melhoria da sintomatologia com o MPH-IR em todas as doses, exceto com a de 1.25mg. Além disso, a dose média ótima era de 14.22 +/- 8.1 mg/dia, sendo que o limite diário de MPH-IR era de 30mg/dia. A maioria da amostra tolerou a medicação (92%), enquanto a restante obteve efeitos adversos.

“Tandon M, 2017”¹⁶, um estudo feito em 38 pré-escolares com sintomas de externalização significativos, com duração de 6 semanas, comparou-se a risperidona com o metilfenidato, em termos de eficácia clínica, realçando-se o facto de ambos terem demonstrado benefício clínico, o qual foi muito semelhante entre os dois.

-Short, 2004 ²⁴	-n=28; -3-5.9 anos; -IM: 5.3 anos; -Sexo: 24 M (85%) e 4 F (15%); -Duração de 4 semanas.	-5 (17%) Desatenção; -23 (83%) Hiperativo/ Impulsivo ou Combinado.	-DSM-IV;	-Amf (5, 10, 15 mg/1x/dia) / placebo ou -MPH (5,10,15 2x/dia) / placebo.	-Melhoria em termos de comportamento seja com MPH ou Amf.	-Titulação até se atingir a melhor dose; -Diferenças mínimas entre o número e a severidade de EA seja com medicação seja com placebo; -Melhor dose: MPH 2x/dia e Amf 1x/dia.
-Fanton, 2009 ²⁶	-3-6 anos; -6 semanas.	-Não menciona.	-Não menciona.	-Intervenções: mistura de sais de anfetaminas e placebo.	-Resultados não publicados.	- n desconhecido; -Risco de “bias” pouco claro.

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F - feminino; %- Percentagem; Amf - Anfetamina; MPH - Metilfenidato; EA - Efeitos Adversos

Em relação ao estudo “Short, 2004”²⁴, este realizou-se com uma amostra de 28 pré-escolares, predominantemente do sexo masculino, com duração de 4 semanas, com a finalidade de comparar a eficácia clínica de metilfenidato e atomoxetina, a qual foi evidenciada com ambos os fármacos. Já sobre o estudo “Fanton, 2009”²⁶ - este ocorreu durante 6 semanas, em pré-escolares com uma idade compreendida entre os 3 e os 6 anos, com o propósito de avaliar a segurança e eficácia de um sistema transdérmico libertador de anfetamina - sem conclusão face à não publicação dos resultados até ao momento.

<p>-Kratochvil CJ, 2011²⁷</p>	<p>-n=93; -5-6 anos; -IM: 6.1; -8 semanas; -Aleatório -1:1 na toma de atomoxetina e placebo.</p>	<p>-Apresenta todos os subtipos de PHDA.</p>	<p>-Sem referência.</p>	<p>-44 Atomoxetina (32M, 12F) vs -49 placebo (31M, 18F); -Dose máxima de 1,8mg/kg/dia (Uma única dose diária).</p>	<p>-Atomoxetina, em geral, bem tolerada, reduzindo sintomas-tipo, apesar de persistência de limitação significativa, na maior parte das crianças. Resultados similares para placebo (atomoxetina ligeiramente superior que o placebo em termos clínicos); -Apenas uma minoria apresentava benefício clínico significativo em ambos os grupos.</p>	<p>-IM ultrapassa muito ligeiramente a idade pré-escolar; -EA como diminuição do apetite, sintomas GI e efeitos sedativos foram mais comuns com atomoxetina (25-33%); -18 das 93 crianças não completaram o estudo (devido a EA, retirada do consentimento informado, perda no follow-up ou falta de eficácia); -Diminuição da frequência e intensidade dos sintomas de PHDA não significava necessariamente melhoria funcional; -No final do estudo, na 8ª semana, apenas 40% da amostra que recebeu atomoxetina e 22% com placebo tiveram “CGI-I” de 1 (“very much improved”) e 2 (“much improved”).</p>
<p>-Abikoff et al, 2007^{24,28}</p>	<p>-n= 114; -IM: 4,4 anos; -80% M, 20% F; -Duração de 20 semanas; -10 sessões de PBT antes de</p>	<p>-Apresenta todos os subtipos de PHDA.</p>	<p>-DSM-IV.</p>	<p>-MPH vs Placebo.</p>	<p>-Score parental e score do professor(a) não mostraram melhoria com MPH; -Depressão parental piorou; -Competência social na escola melhorou; -CGI de 0.73.</p>	<p>- 1 indivíduo desistiu devido a EA relacionado com a medicação.</p>

	RCT.					
--	------	--	--	--	--	--

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; F - Feminino; M - Masculino; - - Aproximadamente; PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção; EA - Efeitos Adversos; CGI-I - Clinical Global Impression-Improvement; PBT - Parental Behavior Training; RCT - Randomized Controlled Trial; MPH - Metilfenidato; DSM-IV - Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; % - Percentagem

“*Kratchovil CJ, 2011*”²⁷, estudo referente a 93 pré-escolares, com duração de 8 semanas. O seu objetivo foi comparar a eficácia clínica de atomoxetina comparativamente a placebo, sendo que estes foram distribuídos de modo aproximadamente equitativo. Em geral, verificou-se falta de eficácia tanto num como no outro, com resultados muito similares entre ambos. Ocorreram também alguns efeitos adversos que levaram à desistência de 18 crianças. Em relação a “*Abikoff et al, 2007*”^{24,28}, foi um estudo que aconteceu em 114 pré-escolares, maioritariamente do sexo masculino, e que teve a duração de 20 semanas. O seu propósito foi comparar a eficácia do metilfenidato em relação ao placebo, sendo que antes de entrada no estudo as famílias realizaram 10 sessões de “parental behavior training”. Através de scores parentais e de professores, constatou-se ausência de benefício clínico com metilfenidato, piorando inclusivamente a depressão parental.

Atendendo aos dados analisados através de artigos científicos e, posteriormente, organizados na tabela 2 pode inferir-se o seguinte:

- Em primeiro lugar - relativamente à duração dos estudos clínicos - esta é limitada (intervalo de tempo compreendido entre as quatro e as vinte semanas em cinco dos estudos; nos outros dois estudos ela é desconhecida) - teoricamente, caso não haja nenhuma alteração nas variáveis do estudo, quanto maior for a sua duração mais fidedigno ele será;
- Em segundo lugar - deve-se considerar a influência do efeito placebo, na parte da eficácia dos estudos, pela maior suscetibilidade que este poderá ter nas crianças em idade pré-escolar, em virtude da sua imaturidade; em três dos estudos a utilização de placebo é desconhecida;
- Em terceiro lugar - grande discrepância no tamanho da amostra - a variar entre os treze e os trezentos e três elementos (existe inclusive uma referência de estudo em que o número não é referido); o sexo (número de rapazes e raparigas) também é outra das características com alta variabilidade (maior percentagem de meninos na maior parte dos estudos ou então não se conhece qual a percentagem), não havendo, desta forma, igualdade em relação a esta característica, o que pode explicar certos resultados - nomeadamente, em termos de maior taxa de sintomas nucleares e efeitos adversos nos rapazes, contrapondo com as raparigas, o que vai de encontro à maior incidência desta doença no sexo masculino;
- Em quarto lugar - alterações ao nível de critérios de diagnóstico - os quais, nos variados estudos, ora foram estabelecidos pelo DSM-V ora não havia qualquer informação sobre os mesmos - uma das explicações pode ser a dificuldade que existe em defini-los na idade pré-escolar;
- Em quinto lugar - de referir que também existem diferenças em termos de “follow-up”, farmacoterapia, contexto socio-económico-cultural, adesão ao tratamento, “drop out” e taxa/tipos de efeitos adversos (sem presença de informação em algumas das referências) - o contraste que existe em relação às mesmas, de estudo para estudo tem influência direta nos resultados obtidos, tornando mais complicado estabelecer e fundamentar conclusões.

De imediato, apresenta-se dez referências de estudo, inicialmente adaptadas de um artigo elegível e, posteriormente recorreu-se aos artigos originais respetivos devido à escassez de informação, utilizando-se no total onze artigos elegíveis. Estas referências de estudo foram também organizadas numa tabela, cuja constituição e objetivo da mesma é muito similar à anterior. Contudo, as referências de estudo são diferentes e, desta forma, novos dados para analisar e interpretar.

Tabela 3 - Referências de estudo provenientes de onze artigos considerados elegíveis

Referência do estudo	População	PHDA-subtipos	Diagnóstico-critérios	Tratamento	Eficácia	Comentário
- <i>Ghuman J, 2007</i> ^{24,29}	-n= 165; -IM: 4,7; -74 % M, 26% F; -Duração de 5 semanas.	-Apresenta todos os subtipos de PHDA.	-DSM-IV.	-MPH vs Placebo.	-Grupo com alta comorbilidade sem melhoria; - Resposta clínica significativa nos grupos com moderada, baixa ou sem comorbilidade.	- Efeitos adversos não reportados; - Crianças no subgrupo com alta comorbilidade tinham história familiar de adversidade maior, comparativamente com os outros subgrupos (moderada, baixa ou nenhuma).

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; F - Feminino; M - Masculino; PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção; MPH - Metilfenidato; DSM-IV - Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; % - Percentagem

“*Ghuman J, 2007*”^{24,29}, um estudo com 165 pré-escolares e com duração de 5 semanas teve como objetivo perceber se as características demográficas, clínicas ou sociais influenciavam a resposta das crianças ao MPH. Verificou-se uma grande influência em relação às crianças que apresentavam comorbilidades. Crianças com 3 ou mais comorbilidades não responderam a MPH em contrapartida com uma resposta significativa em crianças com 0,1 ou 2 comorbilidades. Nenhuma outra variável teve efeito significativo em termos de resposta ao MPH.

- <i>Swanson J, 2006</i> ^{24,30}	-n= 140; -IM: 4,4; -74% M, 26% F; -Duração de 15	-Apresenta todos os subtipos de PHDA.	-DSM-IV.	-MPH vs Placebo.	-Sem informação.	-Avaliação da taxa de crescimento com MPH durante um ano; -As crianças iniciaram a intervenção “larger and heavier” de acordo com as normas. Apesar da taxa de
-------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------	------------------	------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	meses.					crescimento ter diminuído ao longo do tempo, com a utilização de MPH, as crianças no final do estudo ainda estavam “larger and heavier” relativamente às normas.
--	--------	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F - Feminino; PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção; MPH - Metilfenidato; % - Percentagem

Sobre o estudo “Swanson J, 2006”^{24,30}, constituído por 140 pré-escolares e com uma duração de 15 semanas, o propósito do mesmo foi investigar o crescimento das crianças com PHDA antes e depois do início do tratamento com metilfenidato (em média utilizou-se uma dose de 14,2 mg/dia), administrado três vezes ao dia, 7 dias/semana ao longo de aproximadamente 1 ano. Das 95 crianças que se mantiveram com medicação, a taxa de crescimento anual em termos de altura foi 20.3% menor que o esperado enquanto para o peso foi de 55.2%. Concluiu-se que os riscos de crescimento devem ser tidos em conta relativamente aos benefícios expectáveis em crianças com PHDA a fazer medicação estimulante.

-Wigal T, 2006 ^{24,31}	-n= 183; -IM: 4,8 anos; -74% M, 26% F; - 1 semana de “open label”, 5 semanas RCT, 5 semanas - fase paralela e 10 meses de manutenção “open label”.	-Apresenta todos os subtipos de PHDA.	-DSM-IV.	-MPH vs PBT vs Placebo.	-Falta de eficácia clínica, sugerida por aumento de sintomas de PHDA e descontinuação.	-Ocorrência de EA aumentou no intervalo entre a dose mais baixa e a dose mais alta - 11% da amostra descontinuou o tratamento devido aos EA; -30% dos pais reportaram, espontaneamente, sintomas moderados a graves, relativamente à linha de controlo; - EA nos pré-escolares similares aos sintomas de PHDA.
---------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------	-------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-Barkley R, 1988 ^{24,32}	-n=27; -IM: 46.8 meses; -70% M, 30% F; -Duração de 1 mês.	-Não refere.	-Não refere.	-MPH vs Placebo.	- Aumento de interações positivas entre pais e crianças.	-Mães reportaram mais EA na fase medicamentosa do que na fase de placebo, mas não houve diferença em termos de gravidade entre as fases farmacológica e placebo.
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------	--------------	--------------	------------------	----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F- Feminino; RCT - Randomized Controlled Trial; PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção; DSM-IV- Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MPH - Metilfenidato; PBT - Parental Behavior Training; EA - Efeitos Adversos; % - Percentagem

No que concerne ao estudo “Wigal T, 2006”^{24,31}, um estudo com 183 pré-escolares, o seu propósito foi reportar sobre a segurança e tolerabilidade de MPH. O pulso, a tensão arterial, a presença de efeitos adversos, “scores” de efeitos adversos para pais e professores e sinais vitais foram monitorizados em cada fase. 30% dos pais reportaram efeitos adversos moderados a graves em todas as fases do estudo. Estes incluíram crises emocionais, dificuldade em adormecer, comportamentos/pensamentos repetitivos, diminuição de apetite e irritabilidade. Além disso, 11% dos pré-escolares descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos intoleráveis - contudo, apenas um deles foi possivelmente relacionado com MPH. Sobre “Barkley R, 1998”^{24,32}, sublinha-se o uso de duas doses de MPH (0.15mg/kg e 0.5 mg/kg duas vezes ao dia) na interação de 27 pré-escolares com as suas mães. A dose alta de medicação permitiu diminuir a falta de concentração/foco, a não colaboração e aumentar a obediência relativamente às ordens da mãe.

-Cohen N, 1981 ^{24,33}	-n=24; -IM: 4-6 anos; -88% M, 12% F; -Duração de 15 meses.	-Não refere.	-Não refere.	-MPH vs PBT vs Placebo.	-“Score” dado pelos pais melhorou ao fim de um ano, contudo escalas de “Conners” e “Richman-Graham” não refletiram alterações significativas; - Sem evidência de que um Tx é mais eficaz do que o outro.	-No follow-up de um ano, crianças não medicadas mostraram uma diminuição significativa no quociente verbal de inteligência, enquanto aquelas com medicação não.
---------------------------------	---------------------------------------------------------------------	--------------	--------------	-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>-Firestone P, 1998^{24,34}</p>	<p>-n=32; -27 rapazes e 5 raparigas; -IM: 4,8 anos;</p>	<p>-Não refere.</p>	<p>-Não refere.</p>	<p>-MPH vs Placebo.</p>	<p>-Não reportado.</p>	<p>-Altas doses de estimulantes mostraram alterações significativas a nível comportamental (17 tipos de comportamento associado a efeitos colaterais, dos quais 8 deles mostraram alterações significativas, enquanto que três deles estavam relacionados com melhoria comportamental. -O número de EA foi maior na população pré-escolar comparativamente ao que é geralmente reportado nas crianças escolares, mas poucos pais referiram que os EA eram graves.</p>
<p>-Ghuman J, 2009^{24,35}</p>	<p>-n= 14; -IM: 4,8 anos; -93% M, 7% F; -Duração de 5 semanas.</p>	<p>-Não refere.</p>	<p>-DSM-IV</p>	<p>-MPH vs Placebo.</p>	<p>-Melhoria dos sintomas reportado pelos pais e observado clinicamente.</p>	<p>-Pré-escolares apresentavam comorbilidades à entrada do estudo: Perturbação do Desenvolvimento Intelectual ou Perturbação Invasiva do Desenvolvimento. -Movimentos bucal/lingual aumentaram significativamente no grupo com MPH; -Resposta em relação ao MPH mais subtil e variável, comparativamente com crianças mais velhas.</p>

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F - Feminino; MPH - Metilfenidato; PBT - Parental Behavior Training; Tx - Tratamento; EA - Efeitos adversos; % - Percentagem

“Cohen N, 1981”^{24,33} foi um estudo que avaliou em 24 pré-escolares os efeitos de três modos de tratamento, em comparação com um grupo de controlo não tratado. O tratamento ocorreu durante um período de 3 meses e incluiu modificação de comportamento cognitivo, metilfenidato (10 a 30mg/dia) e os dois tratamentos combinados. Posteriormente, houve “follow-up” aproximadamente um ano depois, no final do primeiro ano da primária. Análise em termos psicológicos, observacional e através de entrevistas mostrou diminuição de sintomatologia nas crianças hiperativas. Por outro lado, os dados não forneceram evidência de que um dos tratamentos fosse mais eficaz do que o outro. Além disso, apesar das crianças hiperativas não conseguirem ser distinguidas das crianças do grupo de controlo através de avaliações psicológicas, “scores” dado por pais e

professores através de escalas específicas indicaram que as crianças hiperativas ainda mostravam comportamento mais desordeiro, desafiador e desobediente comparativamente com o grupo de controlo. No que diz respeito ao estudo “*Firestone, 1998*”^{24,34} destaca-se o facto de ter sido um estudo que avaliou os efeitos colaterais de metilfenidato em 27 pré-escolares (27 rapazes e 5 raparigas). As crianças receberam, durante pelo menos uma semana, placebo e MPH nas doses de 0.3mg/kg e 0.5mg/kg. Os efeitos colaterais foram monitorizados por uma escala de “score” parental designada para estudos médicos. Em geral o MPH foi bem tolerado e nenhuma das crianças abandonou o estudo devido a EA. Os resultados mostraram que o MPH tem baixa toxicidade em crianças pré-escolares (nos primeiros 7-10 dias); algumas alterações de comportamento que possam ser vistas como efeitos colaterais são na verdade comportamentos normais; os efeitos colaterais de MPH são mais comuns em pré-escolares do que crianças escolares e o MPH nos pré-escolares em comparação com os escolares pode ter diferentes efeitos adversos. Em relação a “*Ghuman J, 2009*”^{24,35}, um estudo com 14 pré-escolares com Perturbação Global do Desenvolvimento e Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, a finalidade foi investigar a eficácia e segurança a curto prazo de MPH no tratamento de sintomas de PHDA. Observou-se resposta significativa em ambos os subgrupos, sendo que esta foi maior nas crianças com Perturbação Global do Desenvolvimento. Os resultados favorecem o uso de MPH, contudo a resposta foi mais subtil e variável, em comparação com crianças mais velhas e sem comorbilidades. Houve, no entanto, uma taxa de eventos adversos em 50% das crianças, sendo que uma delas descontinuou o tratamento devido aos mesmos, concluindo-se que estes pré-escolares devem ser constantemente vigiados.

- <i>Handen B, 1999</i> ^{24,36}	-n= 11; -IM: 4-5,1 anos; -82% M, 18% F; -Duração de 5 semanas.	-Não refere.	-Não refere.	-MPH vs Placebo.	-Melhoria significativa nos sintomas de hiperatividade e desatenção assim como nos níveis de atividade e obediência, reportados pelo professor(a) na escola e através de observações clínicas.	-Quase 50% das crianças reportaram EA significativos: desistência, choro e irritabilidade.
- <i>Heriot S, 2008</i> ^{24,37}	-n=16; -IM: 4,8; -81% M; 19% F;	-Não refere.	-Não refere.	-MPH vs PBT vs Placebo.	-Os resultados clínicos mais significativos ocorreram com MPH + PBT, onde 4/4 crianças melhoraram em 2 ou mais	-Efeitos adversos não reportados.

	-Duração de 3 meses; -Dose de MPH 0.3mg/kg 2x/dia.				domínios; -Em PBT e MPH apenas 3/4 crianças melhoraram em 1 ou mais domínios; -Com placebo e suporte parental 1/4 melhorou apenas em 1 domínio.	
--	-------------------------------------------------------	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F - Feminino; MPH - Metilfenidato; PBT - Parental Behavior Training; EA - Efeitos Adversos; % - Percentagem

“Handen B, 1999”^{24,36} foi um estudo composto por 11 pré-escolares com perturbações de desenvolvimento e PHDA, nos quais se pretendeu estudar a segurança e eficácia do estimulante metilfenidato, com doses de 0.3mg/kg e 0.6mg/kg. De acordo com os professores e através de observações clínicas houve uma melhoria significativa nos sintomas de hiperatividade e desatenção. Os resultados sugerem que crianças com perturbações de desenvolvimento e PHDA respondem ao MPH de modo similar às crianças escolares com perturbação de desenvolvimento intelectual e PHDA. No entanto, a população pré-escolar aparenta ser especialmente suscetível a efeitos adversos a medicamentos, pelo que os clínicos devem estar atentos a efeitos colaterais significativos como isolamento social, aumento de frequência de choro, irritabilidade, principalmente na dose de 0.6mg/kg de MPH (5 crianças apresentaram alguns destes efeitos). No que concerne ao estudo “Heriot S, 2008”^{24,37}, um estudo referente a 16 pré-escolares, salienta-se o facto de terem sido conduzidos quatro programas: primeiro, 0.3 mg/kg e um programa de treino parental; segundo, 0.3mg/kg e programa de suporte parental; terceiro, placebo e treino parental e quarto, placebo e suporte parental. As crianças tinham mais probabilidade de melhorar quando o tratamento envolvia um componente ativo (medicação ou treino parental). Houve no entanto variabilidade significativa nas respostas dos pais e crianças em todas as condições de tratamento, o que mostra a interação entre as variáveis de tratamento e outros fatores.

-Musten L, 1997 (mesma população que	-n=31; -IM: 4,8 anos; -83% M, 17% F; -Duração de 1 mês.	-Não refere.	-Não refere.	-MPH vs Placebo.	-Efeitos clínicos relacionados com a dosagem sem estarem uniformemente evidentes; -Efeitos positivos em termos cognitivos.	-Altas doses relacionadas com aumento dos EA e aumento da gravidade dos sintomas de PHDA; -MPH melhora o funcionamento das crianças pré-escolares de modo similar às crianças escolares;
--------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------------	--------------	------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Firestone) ²⁴ , ³⁸						-Sem evidência de que a Perturbação de Oposição e Desafio seja uma contraindicação.
---------------------------------------------	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------

Legenda: n - Amostra; IM - Idade Média; M - Masculino; F - Feminino; MPH - Metilfenidato; EA - Efeitos Adversos; PHDA - Perturbação de Hiperatividade com Déficit de Atenção; % - Percentagem

Em relação ao estudo “*Musten L, 1997*”^{24,38}, o seu intuito foi entender quais as implicações a nível cognitivo e comportamental que o MPH apresenta nesta faixa etária, mais especificamente em 31 pré-escolares, com idade entre os 4 e 6 anos. Estas crianças receberam placebo e MPH (com doses de 0.3mg/kg e 0.5 mg/kg) duas vezes ao dia, durante um mês. Melhoria relacionada com a medicação foi evidenciada com testes cognitivos de atenção e impulsividade, bem como a nível comportamental, através de escalas de “score” parental. Porém, não houve alterações relativamente ao cumprimento de pedidos/ordens dos pais. Além disso, efeitos colaterais aumentaram ligeiramente com a dose mais alta de medicação, mas continuaram a ser leves.

Referências de estudo (e informação relacionada) adaptadas do artigo: - *“Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment”*. Além da transversalidade do que foi dito na interpretação da tabela 1 destacar os seguintes pontos:

- Ponto 1: falta de informação, nomeadamente no que aos subtipos da PHDA e critérios de diagnóstico diz respeito. Isto pode dever-se à dificuldade em fazer o diagnóstico na idade pré-escolar (é complicado discernir o normal do patológico), impossibilitando o estabelecimento de critérios específicos nesta idade.

- Ponto 2: Único fármaco utilizado nos estudos clínicos foi o MPH. Nenhum outro foi testado. Uma das razões poderá ser a eficácia demonstrada que este medicamento tem na idade escolar, bem como o maior número de estudos clínicos que existe com o mesmo (principalmente quando o estudo já tem alguns anos - existindo, desta forma, pouca evidência científica em relação a outros medicamentos), tornando mais fácil a decisão de iniciar o seu uso nestas crianças

Capítulo 5

5. Conclusão

A PHDA é uma doença extremamente prevalente e bem caracterizada na idade escolar. Contudo, a informação e os estudos que existem sobre a mesma na idade pré-escolar são escassos, particularmente no que às intervenções terapêuticas diz respeito. Os tratamentos são complicados (devido à singularidade e sensibilidade da resposta apresentada - em termos de humor, desenvolvimento, metabolismo e crescimento nas crianças) e há falta de profissionais experientes nesta temática.¹⁷

Nas crianças pré-escolares, a intervenção comportamental com duração de, pelo menos, oito semanas é necessária, antes de iniciar qualquer agente terapêutico. Programas de treino parental¹⁸ constituem a primeira linha de tratamento. Nas crianças escolares, as ações não farmacológicas também são a primeira medida em termos de abordagem terapêutica, sendo que em caso de falha deve-se começar com farmacoterapia, nomeadamente psicoestimulantes.¹⁶

Compreende-se, desta forma, a dificuldade e complexidade a que os profissionais de saúde e famílias estão sujeitos - visto que é imperativo calcular os riscos (quer conhecidos quer desconhecidos), os benefícios e as alternativas à terapêutica psicofarmacológica, para as crianças em que a intervenção comportamental foi ineficaz (uma razão significativa para tal é a adesão incompleta da totalidade das sessões recomendadas), não estava disponível ou simplesmente não foi realizada.^{17,18}

Especificamente, em relação aos psicofármacos, verificou-se que o metilfenidato é aquele que está mais descrito e estudado na faixa pré-escolar. O maior estudo clínico realizado em pré-escolares até agora ("*Pharmacotherapy of the Preschool ADHD Treatment Study Children Growing Up*")²² teve como base de tratamento esta medicação. Foi demonstrado níveis razoáveis de eficácia clínica e segurança em crianças na faixa etária dos 3-5.5 anos, juntamente com diminuição de sintomas de hiperatividade e impulsividade; em contrapartida, a eficácia foi menor do que aquela observada no estudo MTA (na idade escolar) e houve algumas limitações como por exemplo: o limite de dose (30 mg/dia), diminuindo o poder das intervenções efetuadas no estudo; PHDA com três ou mais comorbilidades em que não ficou demonstrado eficácia clínica; não relaciona os efeitos das intervenções parentais, quer em termos de potenciação quer em termos de redução, com a terapêutica, apesar de o objetivo do estudo nunca ter sido comparar as intervenções parentais com as intervenções farmacológicas. É importante que no futuro haja estudos de referência em que se analise este tipo de comparação com vista a uma compreensão e decisão de qual o melhor e que tipos de tratamento e psicofármacos se devem realizar nesta faixa etária.¹⁷

Verificou-se também, em termos de efeitos adversos dos estimulantes nos pré-escolares (nomeadamente: problemas de sono, apetite, crescimento, etc.) uma taxa maior dos mesmos comparativamente às crianças escolares, acrescentando ainda o potencial risco de eventos cardíacos súbitos nas crianças menor que seis anos de idade, sendo, no entanto, uma área subdesenvolvida atualmente.¹⁷

Apesar de o metilfenidato ser o medicamento melhor estudado na PHDA pré-escolar, este não tem aprovação pela FDA, juntamente com os outros fármacos como dextroanfetamina, atomoxetina e risperidona.^{17,20}

Concluindo, o tratamento farmacológico nos pré-escolares com PHDA é um tema que ainda necessita de muita investigação, muito devido ao reduzido número de estudos clínicos que existe, não permitindo afirmar com certeza absoluta qual o melhor fármaco a utilizar (atendendo à heterogeneidade de resultados, bem como variância das circunstâncias dos estudos) - dificultando, deste modo, qual a melhor abordagem farmacológica a seguir, sempre com o objetivo primordial de que a eficácia clínica e a segurança têm de estar presentes com a maior percentagem possível.

Desta forma, o metilfenidato é considerado o tratamento farmacológico de primeira linha nesta faixa etária, não só devido ao facto de ser o fármaco em que já houve um estudo de referência²², sendo considerado a melhor evidência científica em pré-escolares atualmente, como também por ser o “grande pilar” nas crianças escolares com taxas de sucesso significativas (ter em conta que muitas das crianças que iniciam farmacoterapia em idade pré-escolar necessitarão da sua continuação em idade escolar).

Sendo assim, no futuro é necessário que haja:

- Mais estudos clínicos randomizados e duplamente cegos que englobem o maior número de pré-escolares possíveis, face à escassa informação que existe sobre a natureza, avaliação e tratamento da doença nesta idade;
- Diminuir ao máximo o “dropout” devido a efeitos adversos (sendo necessário mais pesquisas, de modo a haver uma melhor documentação no que aos conceitos de eficácia e segurança diz respeito), à decisão dos cuidadores (muitos questionam sobre a escolha do tratamento farmacológico - as principais razões são a culpa, efeitos colaterais e estigma em relação ao mesmo; isto leva a que seja imperativo transmitir e orientar os pais de modo correto através de uma explicação da relação risco-benefício) e à falta de “compliance” das crianças nestes mesmos estudos;

- Que os psicofármacos com melhor evidência científica até ao momento sejam comparados entre si e com outras intervenções, tais como competências parentais e abordagens psicoterapêuticas, na mesma proporção e controlados com placebo;
- Por último, apostar na investigação e criação de potenciais medicamentos que acrescentem benefício clínico em pré-escolares com sintomas típicos e refratários à terapêutica não farmacológica.

Referências Bibliográficas

- [1] American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 59-65
- [2] World Health Organization. (1993). The ICD-10: Classification of mental and behavioural disorders. Geneva.
- [3] Leblanc N. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) au préscolaire : nature , évaluation et traitement. Santé mentale au Québec. 2009; 34(2): 199-215.
DOI: <https://doi.org/10.7202/039132ar>
- [4] Disorders of attention and activity. In: Goodman R, Scott S. Child and adolescent psychiatry. UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 56-63.
- [5] Sonuga-Barke EJ, Koerting J, Smith E, et al. Early detection and intervention for attention deficit/hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother. 2011 Apr; 11(4): 557-63.
DOI: 10.1586/ern.11.39
- [6] Cartaxo T, Pedroso S, Cerejeira J. Psiquiatria da infância e adolescência. In: Saraiva BC, Cerejeira J. Psiquiatria fundamental. Lisboa: Lidel; 2014. p. 473-481.
- [7] Neto AS. Hiperatividade e Défice de Atenção: as respostas que pais e professores procuram. 1ª ed. Lisboa; 2014. 223 p.
- [8] Childress AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. CNS Drugs. 2014 Feb; 28(2): 121-129.
DOI: 10.1007/s40263-013-0130
- [9] Barrias P. Perturbações disruptivas do comportamento e de défice da atenção. In: Monteiro P. Psicologia e psiquiatria da infância e adolescência. Lisboa: Lidel; 2014. p. 115-124.
- [10] A perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA). Filipe CN. Crescer e viver diferente. Lisboa; 2015. p. 47-82.
- [11] Mulas F, Gandía R, Roca Patricia. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. Rev Neurol. 2012; 54(3): 41-53.
- [12] Lange KW, Reichl S, Lange KM, et al. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord. 2010 Dec; 2(4): 241-55.
DOI: 10.1007/s12402-010-0045-8
- [13] Santos MC. Problemas de saúde mental em crianças e adolescentes: identificar, avaliar e intervir. 2ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2015. p. 110-112.
- [14] Perturbação de hiperatividade e défice de atenção. In: Antunes NL. Mal-entendidos. Lisboa: Verso de kapa; 2012. p. 143-181.
- [15] Sosin D, Sosin M. Compreender a desordem por défice de atenção e hiperatividade.

- Porto: Porto Editora; 2006. p. 23-46.
- [16] Tandon M, Pergjika A. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool-age children. *Child Adolesc Psychiatric Clin*. 2017 Jul; 26(3): 523-538.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2017.02.007>
- [17] Fanton J, Gleason MM. Psychopharmacology and preschoolers: a critical review of current conditions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Jul; 18(3): 753-71.
DOI:10.1016/j.chc.2009.02.005
- [18] Sonnack M, Breneman A. Treatment strategies for ADHD in preschool and school-age children. *J Am Acad Physician Assist*. 2014; 27(10): 22-26.
DOI:10.1097/01.SAA.0000453859.08958.31
- [19] Tamminga HG, Reneman L, Huizenga HM, et al. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med*. 2016 Jul; 46(9): 1791-807.
DOI: 10.1017/S0033291716000350
- [20] Serviço Nacional de Saúde. *Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*, I.P. República Portuguesa; 2016. Available from: <http://www.infarmed.pt/>
- [21] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines and recommendations for adhd in children and adolescents. 2011 Oct; p. 1-14. Acedido a 04/05/2019. Disponível em: www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RC0290_ADHD_Children_Adolescentes_overview.pdf
- [22] Vitiello B, Lazzaretto D, Yershova K, et al. Pharmacotherapy of the preschool adhd treatment study (PATS) children growing up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jul; 54(7): 550-556.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.004>
- [23] Dopleide JA, Pharm D, Pliska SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy*. 2009 Jun; 29(6): 656-79.
DOI: 10.1592/phco.29.6.656.
- [24] Charach A, Dashti B, Carson P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment. Agency for Health Care Research and Quality. 2011 Oct; Report No.: 12-EHC003-EF
- [25] Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov; 45(11): 1284-1293.
- [26] Junja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Feb 4; 2: CD009996.
DOI: 10.1002/14651858.CD009996.pub2.
- [27] Kratchovil CJ, Vaughan BS, Stoner JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of

- atomoxetine in young children with adhd. *Pediatrics*. 2011; 127(4): 862-868.
DOI: 10.1542/peds.2010-0825
- [28] Coghill DR, Banaschewski T, Soutullo C, et al. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(11): 1283-1307.
DOI: 10.1007/s00787-017-0986-y
- [29] Ghuman JK, Riddle MA, Vitiello B, et al. Comorbidity moderates response to methylphenidate with attention deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Oct; 17(5): 563-80.
DOI: 10.1089/cap.2007.0071
- [30] Swanson J, Greenhill L, Wigal T, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov; 45(11): 1304-13.
DOI: 10.1097/01.chi.0000235075.25038.5a
- [31] Wigal T, Greenhill L, Chuang S, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov; 45(11): 1294-303.
DOI: 10.1097/01.chi.0000235082.63156.27
- [32] Barkley RA. The effects of methylphenidate on the interactions of preschool ADHD children with their mothers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988 May; 27(3): 336-41.
DOI: 10.1097/00004583-198805000-00012
- [33] Cohen NJ, Sullivan J, Minde K, et al. Evaluation of the relative effectiveness of methylphenidate and cognitive behavior modification in the treatment of kindergarten-aged hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol*. 1981 Mar; 9(1): 43-54.
- [34] Firestone P, Musten LM, Pisterman S, et al. Short-term side effects of stimulant medication are increased in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998; 8(1): 13-25.
- [35] Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Aug; 19(4): 329-39.
DOI: 10.1089/cap.2008.0137
- [36] Handen BL, Feldman HM, Lurier A, et al. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Jul; 38(7): 805-12.
DOI: 10.1097/00004583-199907000-00009
- [37] Heriot SA, Evan IM, Foster TM. Critical influences affecting response to various

treatments in young children with ADHD: a case series. *Child Care Health Dev.* 2008 Jan; 34(1): 121-33.

DOI: 10.1111/j.1365-2214.2007.00745.x.

- [38] Musten LM, Firestone P, Pisterman S, et al. Effects of methylphenidate on preschool children with ADHD: cognitive and behavioral functions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997 Oct; 36(10): 1407-15.

DOI: 10.1097/00004583-199710000-00023