

Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato

Actual issues in the pharmacological treatment of ADHD in adults with methylphenidate

Mario R. Louzã¹, Paulo Mattos²

Palavras-chaves

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, adulto, tratamento, psicoestimulantes, antidepressivos, comorbidades.

Key-words

Attention deficit hyperactivity disorder, adults, treatment, psychostimulants, antidepressants, comorbidities.

RESUMO

O tratamento farmacológico do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) em adultos inclui o uso de psicoestimulantes, antidepressivos e atomoxetina, sendo o primeiro considerado a indicação de primeira escolha. A eficácia do metilfenidato foi demonstrada em adultos quando se empregavam doses maiores, proporcionalmente similares àquelas usadas em estudos em crianças. O perfil de eventos adversos do metilfenidato, incluindo aqueles relativos ao sistema cardiovascular, parece bastante seguro.

ABSTRACT

Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adulthood includes psychostimulants, antidepressants and atomoxetine, the first of them being considered the first choice. Methylphenidate efficacy has been demonstrated in adults when higher doses were used, in a proportionate similar way to what has been described in children. Methylphenidate profile of adverse events, including cardiovascular ones, seems to be safe.

INTRODUÇÃO

As estratégias de tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos derivam em parte da extrapolação dos estudos feitos em crianças e, em parte, dos estudos clínicos realizados em amostras de adultos. É importante definir os alvos do tratamento, que muitas vezes ultrapassam os sintomas primários do TDAH, especialmente se tratando de indivíduos adultos: o longo histórico de comprometimento funcional pode se associar a diversos aspectos que não são abordados por farmacoterapia isoladamente.

Tal como em outros transtornos, a dose inicial da medicação deve ser mais baixa, sendo ajustada gradualmente conforme a resposta clínica do paciente. Deve-se buscar a remissão total do TDAH (e comorbidades) ou chegar à maior dose tolerada pelo paciente (Weiss e Weiss, 2004). O tratamento farmacológico do TDAH em adultos é feito com três grupos de medicamentos: os psicoestimulantes, os antidepressivos e a atomoxetina. Os psicoestimulantes são considerados como a primeira escolha e serão abordados neste artigo.

Embora não existam estudos controlados de imipramina ou nortriptilina no tratamento de TDAH adulto (Wilens

Recebido
31/05/2007
Aprovado
01/08/2007

1 Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

2 Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

et al., 1995), esses antidepressivos, juntamente com a desipramina (não disponível no Brasil), têm sido utilizados no tratamento de adultos com TDAH. Sua eficácia é inferior à dos psicoestimulantes, mas podem ter seu emprego experimentado naqueles pacientes que não responderam aos psicoestimulantes ou não toleraram seus efeitos colaterais (Spencer *et al.*, 2004b). A bupropiona também foi investigada no tratamento de adultos com TDAH, porém sua eficácia revelou-se inferior a dos estimulantes (Segenreich e Mattos, 2004; Willens *et al.*, 2005). Outro antidepressivo estudado foi a venlafaxina, cuja eficácia também se revelou inferior à dos psicoestimulantes (Guitman *et al.*, 2001).

A atomoxetina (ainda não disponível no Brasil, exceto por importação) é um medicamento não-psycoestimulante, potente inibidor da recaptura de noradrenalina, com eficácia demonstrada em estudos controlados com adultos (Michelson *et al.*, 2003), embora esta seja inferior à dos psicoestimulantes. Seu uso pode estar indicado nos casos em que exista histórico ou grande potencial de abuso dos estimulantes.

O grupo dos psicoestimulantes é composto de sais de amfetaminas (ainda não disponíveis no Brasil) e do metilfenidato, sendo esta a substância mais freqüentemente utilizada no tratamento de TDAH, seja na infância e adolescência, seja na vida adulta (Faraone *et al.*, 2006).

No Brasil, o metilfenidato está disponível em três formulações, sendo duas de ação mais prolongada. A formulação de liberação imediata exige o uso de várias tomadas ao longo do dia, por causa de sua rápida metabolização e eliminação. As formulações de liberação prolongada facilitam a posologia, tendo sua farmacocinética em humanos sido extensivamente estudada (Wolraich e Doffing, 2004; Lyseng-Williamson e Keating, 2002; Volkow *et al.*, 1998; Spencer *et al.*, 2006). As duas formulações de liberação prolongada disponíveis no país não têm perfis farmacocinéticos semelhantes, sendo as curvas de concentração sérica e duração de ação diferentes entre si (Tabela 1). As formulações de liberação prolongada são consideradas, além de mais práticas, mais seguras, pois diminuem o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato, reduzindo o potencial de abuso ao mesmo tempo que mantém a ação terapêutica (Volkow, 2006).

Tabela 1. Formulações de metilfenidato disponíveis no Brasil

Nome comercial	Método de liberação	Duração da ação	Número de tomadas diárias	Doses disponíveis (mg)
Ritalina®	Imediata	3-4 horas	3 a 5	10
Ritalina LA®	Prolongada (sistema SODAS)	8 horas	1 a 2	20, 30, 40
Concerta®	Prolongada (sistema OROS)	12 horas	1	18, 36, 54

A questão da eficácia

Embora o uso de metilfenidato no tratamento do TDAH tenha mais de meio século, seu uso em adultos é relativamente recente. Os primeiros estudos, nas décadas de 1970 e 1980, apresentavam uma eficácia inferior àquela obtida no tratamento de crianças, que atingia cerca de 70% a 80%. Uma revisão desses primeiros estudos por Spencer *et al.* (1995) observou que a dose utilizada nos adultos variava em torno de 0,5 mg/kg/dia, muito inferior em relação à dose utilizada em crianças (1,0 mg/kg/dia). Aqueles autores conduziram, posteriormente, um estudo comparativo, duplo-cego controlado por placebo, em 23 adultos com diagnóstico de TDAH, utilizando a dose de 1,0 mg/kg/dia, e observaram um índice de resposta terapêutica de 78% nos pacientes tratados com metilfenidato, em comparação a 4% nos pacientes tratados com placebo. A partir daí, estudos posteriores demonstraram a eficácia do metilfenidato no tratamento tanto dos sintomas de desatenção e como nos de hiperatividade/impulsividade no adulto (Spencer *et al.*, 2004a). Mais recentemente, um extenso estudo comparativo duplo-cego, de seis semanas, de metilfenidato comparado a placebo foi conduzido com 146 indivíduos adultos portadores de TDAH, com diagnóstico obtido por meio de instrumentos padronizados e utilizando uma dose de 1,1 mg/kg/dia dividida em três tomadas. Os resultados mostraram um índice de resposta de 76% para o grupo com metilfenidato em comparação com 19% para o grupo-placebo. Houve uma redução progressiva dos sintomas do TDAH ao longo das seis semanas de tratamento, sendo os resultados semelhantes tanto para sintomas de desatenção como para sintomas de hiperatividade e impulsividade. Do ponto de vista da tolerabilidade com as doses maiores do que a empregada em estudos anteriores, os efeitos colaterais significativamente mais freqüentes em comparação ao grupo-placebo foram: diminuição do apetite, boca seca e irritabilidade (*moody*). Houve discreto aumento da freqüência cardíaca, sem alteração da pressão arterial sistólica e diastólica (Spencer *et al.*, 2005).

Biederman *et al.* (2006) realizaram um estudo randomizado duplo-cego de metilfenidato de liberação prolongada (OROS®) em comparação com placebo em 141 adultos portadores de TDAH. A dose inicial era de 36 mg/dia, podendo ser ajustada até 1,3 mg/kg/dia. Houve uma redução significativa dos sintomas de TDAH no grupo-OROS em comparação com o grupo-placebo. A taxa de resposta ao grupo-OROS (66%) foi significativamente superior à do grupo-placebo (39%). A dose média de metilfenidato utilizada foi de 80,9 mg/dia \pm 31,8 mg/dia.

Em 2004, Faraone *et al.* publicaram uma metanálise compreendendo seis estudos controlados com metilfenidato e encontraram um tamanho de efeito de 0,9, bastante elevado e provavelmente o maior efeito observado com

um psicofármaco. Se forem considerados apenas os estudos que utilizaram doses mais elevadas de metilfenidato, o tamanho de efeito atingia 1,3.

A questão do uso em comorbidades

Há revisões sistemáticas dos eventos adversos do metilfenidato em crianças, adolescentes e adultos revelando um perfil seguro (Pastura e Mattos, 2004; Wilens *et al.*, 2002), sendo os eventos mais comuns a insônia, a hiporexia com perda ponderal, a irritabilidade e a cefaléia.

Os eventos adversos observados com o metilfenidato são dose-dependentes e diminuem ou desaparecem com o tempo ou a diminuição da dose. O metilfenidato parece ser seguro para utilização em pacientes epiléticos (Schubert, 2005) e bipolares (Wilens *et al.*, 2002), desde que adequadamente tratados e com quadro estável.

A questão do abuso

Apenas o uso intravenoso de metilfenidato se associa a um disparo rápido fásico de neurônios dopaminérgicos, fator crítico na determinação do fenômeno do reforço e subsequente abuso. O uso oral, apesar de também bloquear cerca de 60% do transportador de dopamina [DAT] associa-se a um disparo tônico que não tem efeito reforçador (Swanson *et al.*, 2003). Estudos de neuroimagem com auto-radiografia sugerem que as administrações oral e intravenosa promovem perfis bastante diferentes de bloqueio de DAT, fornecendo um suporte teórico à observação clínica de frequência rara de abuso do medicamento em pacientes sob tratamento para TDAH. Mais ainda, um estudo de metanálise (Wilens *et al.*, 2004) e um estudo prospectivo (Barkley *et al.*, 2003) demonstraram que o tratamento com metilfenidato reduz as chances de ocorrência do fenômeno de abuso de substâncias psicoativas de modo muito significativo.

A questão da segurança cardiovascular

A ocorrência de 26 mortes ocorrendo em uso concomitante de estimulantes (principalmente sais de anfetaminas) no intervalo de 1999 a 2003 motivou o FDA a incluir advertência sobre risco cardiovascular na bula do metilfenidato e dos demais psicoestimulantes. Entretanto, essa preocupação não parece encontrar respaldo na literatura científica disponível. A incidência de morte súbita associada ao uso de metilfenidato é de 0,2 por 100.000 e a de anfetaminas, 0,3 por 100.000 (Villalba, 2006). Entretanto, dados norte-americanos indicam claramente que a prevalência de morte não-explicada em população pediátrica varia entre 1,3 e 8,5 para 100.000 casos (Liberthson, 1996).

Não há indicação formal para realização de exames complementares (tais como eletrocardiograma) previamente ao uso de metilfenidato, ao contrário do que ocorre com o uso de antidepressivos, segundo a American Heart Association. Possivelmente, apenas a existência prévia de hipertensão

arterial sistêmica ou arritmias cardíacas indica cautela na administração de metilfenidato, com acompanhamento ao longo do tempo.

A questão da escolha do medicamento para adultos

A Associação Britânica de Psicofarmacologia apresentou recentemente diretrizes baseadas em evidência para o tratamento de TDAH em adolescentes e adultos (Nutt *et al.*, 2007). Os psicoestimulantes permanecem como primeira escolha, especialmente o metilfenidato, que apresenta a mais robusta evidência de eficácia de numerosos ensaios clínicos randomizados, à semelhança do que propuseram outros autores (Biederman *et al.*, 2004; Faraone *et al.*, 2004, 2006; Jadad *et al.*, 1999).

No caso da existência de comorbidade com depressão, pode-se iniciar simultaneamente o tratamento com metilfenidato e antidepressivos ou, então, abordar primeiramente a depressão com antidepressivo (preferencialmente que tenha alguma ação terapêutica sobre o TDAH, como os tricíclicos). Se a resposta clínica não for adequada, acrescenta-se o psicoestimulante numa segunda etapa. Em pacientes com TDAH e transtorno bipolar, é necessário introduzir primeiramente um estabilizador do humor e, apenas posteriormente, o metilfenidato que nunca deve ser utilizado em quadros instáveis. Em pacientes com TDAH e transtornos ansiosos, deve ser acrescentado um SSRI ao tratamento com psicoestimulante.

O tratamento de TDAH com abuso de substâncias requer o uso de psicoestimulante associado a abordagens específicas para abuso de substâncias (Kalbag e Levin, 2005; Wilens, 2004).

CONCLUSÃO

Os psicoestimulantes são as medicações de primeira escolha no tratamento farmacológico do TDAH em adultos. No Brasil, está disponível apenas o metilfenidato, que é considerado extremamente eficaz, apresentando um perfil de segurança considerado satisfatório. A escolha das diferentes formulações disponíveis no mercado depende de aspectos inerentes à efetividade destes, já que o uso de dose única diária e a longa duração da ação terapêutica influem na adesão ao tratamento, que é sempre de longo prazo.

Potenciais conflitos de interesse: O GEDA-UFRJ recebe suporte de pesquisa do Laboratório Janssen-Cilag. Paulo Mattos é membro do conselho consultivo ou palestrante dos laboratórios Janssen-Cilag e Novartis. Mario Louzã é palestrante do Laboratório Janssen-Cilag.

REFERÊNCIAS

- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111(1):97-109, 2003.
- Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(1):77-97, 2004.
- Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 59(9):829-35, 2006.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleari M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Med Gen Med*, 8(4):4, 2006.
- Faraone SV, Spencer T, Aleari M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, Feb24(1):24-9, 2004.
- Guitman G, Mattos P, Saboya E, Genes M. O uso da venlafaxina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. *Rev Psiq Clin*, 28(5):243-47, 2001.
- Jadam AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, Nov(11):i-viii, 1-341, 1999.
- Kalbag AS, Levin FR. Adult ADHD and substance abuse: diagnostic and treatment issues. *Subst Use Misuse*, 40(13-14):1955-81, 2005.
- Libertson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*, 334(April 18):1039, 1996.
- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Extended-release methylphenidate (Ritalin LA). *Drugs*, 62(15):2251-9, 2002.
- Michelson D, Adler L, Spencer T *et al*. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*, 53(2):112-20, 2003.
- Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K *et al*. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 21(1):10-41, 2007.
- Pastura G, Mattos P. Efeitos colaterais do metilfenidato. *Rev Psiq Clin*, 31(2):100-4, 2004.
- Segenreich D, Mattos P. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. *Rev Psiq Clin*, 31(3):117-23, 2004.
- Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol*, 32(1):1-10, 2005.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J *et al*. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(5):456-63, 2005.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2):373-83, 2004b.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T. Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2):361-72, 2004a.
- Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6):434-43, 1995.
- Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA *et al*. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 163(3):387-95, 2006.
- Swanson J, Volkow D. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Rev*, 27:615-21, 2003.
- Villalba L. DPP Safety Review: Sudden death with drugs used to treat ADHD. February 28, 2006.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS *et al*. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 155(10):1325-31, 1998.
- Volkow ND. Simulant medications: how to minimize their reinforcing effects? *Am J Psychiatry*, 163(3):359-61, 2006.
- Weiss MD, Weiss JR. A guide to the treatment of adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 3:27-37, 2004.
- Wilens TE, Biederman J, Mick E, Spencer TJ. A systematic assessment of tricyclic antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Nerv Ment Dis*, 183(1):48-50, 1995.
- Wilens T, Biederman J, Spencer T. Pharmacotherapy of ADHD in adults: A review of the literature. *J Atten Disord*, 4:189-202, 2002.
- Wilens TE. Impact of ADHD and its treatment on substance abuse in adults. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 3:38-45, 2004.
- Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF *et al*. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 57(7):793-801, 2005.
- Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*, 18(4):243-50, 2004.