

CONTROLE FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE PELO DO USO DE CLORIDRATO DE METILFENIDATO

PHARMACOLOGICAL CONTROL OF THE DISORDER ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY BY THE USE OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

RAFAEL DE SOUZA OXENFORD PIRES. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO. Farmacêutico e Bioquímico, Mestre e Doutor em Farmacologia e Professor Adjunto da Disciplina de Farmacologia da Faculdade INGÁ

Endereço para correspondência: Rafael de Souza Oxenford Pires - Rua São João, 139, ap. 02 – zona 07, CEP: 87030-200 Maringá, Paraná, Brasil. rafoxen@hotmail.com

RESUMO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por desatenção, atividade motora excessiva e impulsividade inadequadas e presentes em ao menos dois ambientes distintos. Estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3% e 6%, sendo em sua maioria, realizados com crianças em idade escolar. Embora a etiologia do TDAH ainda seja desconhecida, a influência de fatores biológicos é fortemente indicada por pesquisas recentes. O TDAH tem um curso crônico e está associado a uma série de complicações na infância, adolescência e vida adulta. As consequências incluem baixo rendimento acadêmico e profissional, maiores riscos para transtornos anti-sociais e dependência química. Embora sua etiologia ainda não esteja totalmente esclarecida, existem fortes evidências mostrando que os genes desempenham um papel importante na doença, bem como o transportador de dopamina (DAT). O DAT também é o principal sítio de ação do metilfenidato, que é o estimulante mais usado no tratamento do TDAH. O metilfenidato bloqueia a ação do DAT aumentando as concentrações sinápticas de dopamina. Esta evidência justifica o gene transportador de dopamina (DAT1) como um candidato central no TDAH.

PALAVRAS-CHAVE: TDAH, Metilfenidato, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

The disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by inattention, excessive motor activity and impulsiveness inappropriate and present in at least two distinct environments. National and international studies place the prevalence of ADHD between 3% and 6%, and mostly done with school age children. Although the etiology of ADHD is still unknown, the influence of biological factors is strongly indicated by recent surveys. ADHD has a chronic course and is associated with a number of complications in childhood, adolescence and adulthood. The consequences include low academic and professional higher risk for antisocial disorders and chemical dependency. Although its etiology is still not completely understood, there is strong evidence that genes play an

important role in disease as well as the dopamine transporter (DAT). DAT is also the main site of action of methylphenidate, which is the most widely used stimulant in the treatment of ADHD. Methylphenidate blocks the action of DAT, increasing synaptic dopamine concentrations. This evidence justifies the dopamine transporter gene (DAT1) as a central candidate for ADHD.

KEYWORDS: ADHD, methylphenidate, Pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), também chamado de Distúrbio do Déficit de Atenção (DDA) é um transtorno psiquiátrico que causa prejuízo significativo desde a infância, mas que igualmente tem um impacto negativo na vida adulta, para aqueles indivíduos que permanecem com o transtorno (ABDA, 2010).

O TDAH caracteriza-se atualmente como uma das desordens médicas mais bem estudadas, com demonstrado impacto clínico e epidemiológico, forte base genética e neurobiológica e terapêutica efetiva disponível (SOUZA, 2007).

Estudos neuropsicológicos demonstram que indivíduos afetados por este transtorno são facilmente distraídos, apresentam pouca capacidade para filtrar estímulos periféricos, dificuldade em manter a atenção, em organizar e planejar tarefas, pobre controle inibitório e hiperatividade motora (POLANCZYK, 2005).

Trata-se de um distúrbio mental com início na infância entre crianças em idade escolar, sua prevalência é de 3 a 5.29% (a prevalência deste transtorno em crianças tem se mostrado bastante variável na literatura com taxas que variam desde 1% até próximo de 20%, embora a grande maioria dos estudos fique na faixa de 3 a 6%) sendo que é esperado que até 60% dos indivíduos com o transtorno persistem com sintomas durante a adolescência e a idade adulta. A doença é aproximadamente 4 vezes mais comum em meninos do que meninas, uma revisão sistemática da literatura documentou a presença deste transtorno em todo o mundo, ocorrendo mínima participação da localização geográfica na variabilidade das estimativas da sua prevalência. Estudos familiares apontam para a grande importância de componentes genéticos na etiologia deste transtorno (McCARTHY, 2009).

Estudos realizados através de SPECT em crianças com TDAH, observou uma assimetria na região frontal e temporal, com redução do fluxo frontal e parietal, à esquerda, sendo que a diminuição perfusional foi mais acentuada no lobo frontal (SZOBOT, 2002). Outro estudo, com rigoroso controle das comorbidades psiquiátricas e neurológicas, constatou uma redução significativa do metabolismo cerebral, principalmente na região frontal anterior esquerda, inversamente proporcional à severidade dos sintomas do TDAH (ZAMETKIN, 1993).

A existência da forma adulta do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade foi oficialmente reconhecida pela Associação Americana de Psiquiatria em 1980, por ocasião da publicação do DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual, 3rd edition). Ainda hoje, não obstante, esta condição freqüentemente persiste em controversa no meio médico, com critérios diagnósticos discutíveis e fronteiras ainda incertas; assim, este diagnóstico é raramente realizado, persistindo (erroneamente) o estereótipo de um transtorno acometendo meninos hiperativos que apresentam desempenho escolar inadequado (WILENS, 2004).

Etiologia do Transtorno

Apesar do grande número de estudos já realizados, as causas do TDAH ainda não estão bem esclarecidas. Acredita-se que complicações gestacionais e no parto, tabagismo

materno durante a gestação, ambiente familiar adverso são considerados importantes fatores de risco. Entretanto, a influência de fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento é amplamente aceita na literatura (SHAW, 2007).

A definição de tipos de TDAH pelo DSM-IV, assim como as diferentes formas de tratamento, e as várias doenças que podem coexistir com este transtorno mostram que, pelo menos ao nível fenotípico o TDAH é uma patologia bastante heterogênea (DSM-IV, 1994).

Considerando que o TDAH apresenta casos muito diversos, ou seja, uma significativa heterogeneidade clínica, é bem provável que isso se reflita numa heterogeneidade etiológica. Isto significa que fatores genéticos e ambientais diferentes devem atuar na manifestação das características que compõem os vários quadros clínicos do TDAH (GENRO, 2008).

Embora uma alta herança tenha sido descrita em muitos estudos, essas estimativas foram obtidas considerando o TDAH como uma categoria diagnóstica única. É possível que esta definição não represente um fenótipo válido geneticamente, e que existam aspectos ou subtipos etiológicos mais ou menos herdáveis dentro do TDAH. Fatores preditivos da persistência nos adultos incluem história familiar de TDAH, comorbidade psiquiátrica, e adversidades psicossociais (SONUGA-BARKE, 2005).

Sintomas do TDAH

O TDAH é um transtorno neurobiológico que se caracteriza por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade; os sintomas geralmente são percebidos precocemente na infância e devem se manifestar em pelo menos dois contextos diferentes. Assim um indivíduo com TDAH mantém a tríade de sintomas de desatenção, inquietude e impulsividade em graus variados (tipo combinado) (MATTOS, 2006).

Os sintomas de desatenção incluem: dificuldade em sustentar a atenção pelo tempo necessário, dificuldade em alternar o foco entre duas ou mais tarefas, perdas e esquecimentos de objetos, dificuldade em memorizar e em recordar informação já aprendida, desorganização, elevada distratibilidade (ser facilmente distraído da tarefa devido a estímulos irrelevantes – que podem ser externos, como ruídos, ou internos, como os próprios pensamentos ou idéias). Os sintomas de hiperatividade/impulsividade incluem: dificuldade em esperar sua vez, dificuldade em permanecer sentado quando isso é necessário, balançar as mãos ou os pés quando tem de permanecer sentado, interromper ou se intrometer nos assuntos dos outros, falar demais, etc (SILVA, 2003).

O curso clínico desta patologia é bastante heterogêneo, assim os sintomas podem persistir na adolescência e inclusive na vida adulta. Estudos demonstraram que sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a diminuir mais precocemente, enquanto os de desatenção, desorganização e distração são mais duradouros. A maioria dos estudos que analisa a persistência na vida adulta encontra taxas consideráveis, que variam de 58 a 80%, mostrando que a doença tende a ser crônica (GENRO, 2008).

Adultos com TDAH tendem a apresentar déficits cognitivos adicionais, especificamente déficits de função executiva, que incluem dificuldades organizacionais, na administração do tempo, no planejamento e no processo de tomada de decisões. Com frequência apresentam um histórico de fracassos ao longo da vida com evidente comprometimento da auto-estima. Outras doenças que aparecem frequentemente associadas ao TDAH são: transtornos de ansiedade (em torno de 25%), transtornos de aprendizagem (10 a 25%) e depressão (15 a 20%) (WEISS, 2004).

Por fim, o desencadeamento de todos esses sintomas é dependente de estímulos sócio-ambientais, onde pode ou não ser manifestado logo na infância ou em outro momento da vida do indivíduo. O modelo neurobiológico para TDAH sugere a implicação de vários genes na etiologia do transtorno, cada um deles com um pequeno efeito. A suscetibilidade genética de cada indivíduo com o transtorno pode variar grandemente, e a expressão destes

genes em um transtorno definível pode também depender da demanda imposta pelas adversidades ambientais (REINHARDT, 2007).

Fisiopatologia do TDAH

Além das funções anormais e do tamanho reduzido do córtex pré-frontal (CPF) em pessoas com TDAH, lesões desta estrutura no hemisfério cerebral direito produzem sintomatologia clínica do transtorno. Dados de estudos neuropsicológicos de crianças com TDAH demonstram tais processos claramente relacionados ao lobo frontal e áreas subcorticais (ARNSTEN, 2005).

Algumas regiões encefálicas primariamente moduladas por redes noradrenérgicas como o lócus coeruleus e a região parietal superior direita, parecem estar envolvidas em processos de atenção seletiva. Essas disfunções noradrenérgicas interfeririam ainda, na transmissão dopaminérgica em outras áreas do cérebro (GENRO, 2008).

Estudos estruturais de neuroimagem demonstraram algumas alterações consistentes no cérebro de pacientes com TDAH. Hoje, é amplamente aceito na literatura que os cérebros de crianças com TDAH são significativamente menores, em média, do que cérebros de crianças controle. Uma recente meta-análise de estudos de imagem estruturais confirma uma redução global do cérebro para pacientes com TDAH e indica que as maiores diferenças encontram-se no vermis cerebelar, no corpo caloso, no volume cerebral total e direito; e no caudato direito. Estudos de neuroimagem funcionais corroboram os estudos estruturais sugerindo um déficit no sistema fronto- subcortical pra explicar a fisiopatologia do TDAH (VALERA, 2007).

Um estudo recente propõe que a natureza da disfunção cerebral no TDAH possa estar relacionada a um atraso na maturação do córtex. Este estudo comparou 223 imagens cerebrais de crianças com TDAH com 223 imagens de crianças sem a doença, e concluiu que o padrão do desenvolvimento cerebral é semelhante entre os dois grupos, porém o desenvolvimento difere no tempo, ou seja, a doença parece estar mais relacionada a um atraso no desenvolvimento do que a um desvio neste processo. O atraso na maturação foi mais proeminente em regiões pré-frontais. Essas regiões são importantes no controle de processos cognitivos e foram previamente implicadas no TDAH (SHAW, 2007).

Estudos neuropsicológicos, de neuroimagem e de neurotransmissores convergem para uma disfunção fronto-subcortical envolvida no transtorno, embora atualmente outras regiões são apontadas como importantes para base neurobiológica do TDAH, como o cerebelo e o corpo caloso (GENRO, 2008).

Farmacogenética do TDAH

Evidências farmacológicas e de estudos com animais favoreceram inicialmente a teoria dopaminérgica do TDAH, onde um déficit de dopamina nas regiões corticais e do striatum seria responsável pela manifestação dos sintomas deste transtorno (FARAONE, 2006). Um dos primeiros candidatos foi o gene do transportador de dopamina (DAT1), pois esta proteína é inibida pelos estimulantes usados no tratamento do TDAH, impedindo a recaptação da dopamina na fenda sináptica. Outro gene do sistema dopaminérgico intensamente investigado é o gene do receptor D₄ de dopamina (DRD₄) (POLANCZYK, 2005).

O DAT media a recaptação de dopamina na fenda sináptica após sua liberação, controlando temporal e espacialmente a atividade de liberação e recaptação de dopamina nos terminais pré-sinápticos. Esta proteína desempenha, portanto, um papel fundamental na regulação da neurotransmissão dopaminérgica e conseqüentemente na regulação das funções motoras, emocionais, cognitivas e endócrinas (GOODMAN & GILMAN, 2005).

A maior parte dos estudos de farmacogenética do TDAH focaram-se em genes potencialmente de suscetibilidade, principalmente do sistema dopaminérgico. Evidências

farmacológicas, bioquímicas e de estudos neurobiológicos indicaram o envolvimento dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e mais recentemente serotoninérgico na fisiopatologia dessa doença. Portanto, genes relacionados a estes neurotransmissores parecem candidatos ideais para a suscetibilidade ao TDAH (QUIST, 2001).

A idéia da hipofunção dopaminérgica surgiu em função da ação do metilfenidato, uma vez que este medicamento aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, em regiões bem específicas como o striatum (FARAONE, 2006).

Estudos de neuroimagem mostraram que pacientes com TDAH apresentavam um aumento significativo da densidade do transportador de dopamina no striatum e com administração do metilfenidato esta concentração diminuía consideravelmente. Além disto, o gene fica no braço curto do cromossomo 5, localizado na região 3' do gene, região onde foi identificada ligação consistente com TDAH (SHAW, 2007).

Os estudos da região 3' do gene DAT1 analisados na sua totalidade se mostram bastante divergentes. Existem duas linhas principais para explicar estas inconsistências. A primeira seria que este polimorfismo está em desequilíbrio de ligação com algum outro polimorfismo funcional e que os resultados poderiam estar refletindo um desequilíbrio de ligação variável com este sítio. A segunda seria de que existe uma combinação de variantes funcionais ao longo do gene e ainda que esta combinação possa diferir entre populações distintas. A maioria dos trabalhos descritos na literatura opta pela primeira linha de explicação sugerindo algum sítio funcional em desequilíbrio de ligação possa explicar os resultados divergentes (GENRO, 2008).

Tratamento Farmacológico do TDAH com Metilfenidato

O metilfenidato (MFD) é o estimulante mais utilizado e estudado em todo o mundo e segundo a portaria 344/98-LISTA A3, o único atualmente disponível no Brasil (ANVISA, 2010). O seu mecanismo de ação não é completamente entendido, ainda que inúmeras pesquisas tenham demonstrado que atua predominantemente sobre as vias cerebrais dopaminérgica e noradrenérgica. Nas últimas décadas, aspectos neuroquímicos, neuropsicológicos, da anatomia estrutural e da anatomia funcional cerebral de indivíduos com TDAH vêm sendo progressivamente entendidos. Paralelamente, há uma melhor caracterização dos mecanismos de ação das medicações utilizadas para o seu tratamento (DONNELLY, 2004).

Como tratamento, a utilização de cloridrato de metilfenidato (Ritalina^o) é tido como primeira escolha (medicamento de primeira linha), pois o MFD parece facilitar a transmissão catecolaminérgica, com efeitos positivos sobre o córtex pré-frontal (CPF) (BARKLEY, 2003).

A ação mais estudada do MFD tem sido sobre o sistema dopaminérgico através do bloqueio do transportador de dopamina (DAT). Segundo POLANCZYK (2005) este transportador regula a concentração de dopamina na fenda sináptica, que é proporcional à magnitude e à duração da transmissão do impulso nervoso. O bloqueio do DAT provoca o aumento dos níveis de dopamina, amplificando o sinal que surge em resposta à transmissão nervosa deste modo a dopa e a nora extracelulares permanecem ativas por mais tempo, aumentando significativamente a densidade destes transmissores nas sinapses. O metilfenidato possui potentes efeito agonista sobre os receptores alfa e beta adrenérgicos, e a liberação de noradrenalina dos terminais sinápticos, desse modo o fármaco eleva o nível de alerta do sistema nervoso central incrementando os mecanismos excitatórios do cérebro; isto resulta numa melhor concentração, coordenação motora e controle dos impulsos.

Alguns estudos de neuroimagem avaliam especificamente o efeito do MFD no metabolismo cerebral. Em crianças com TDAH, o MFD está associado a um aumento da perfusão nos lobos frontais, no caudato e no tálamo (KIM, 2001). Já em adultos com TDAH, o MFD pode causar um aumento na perfusão do lobo parietal esquerdo e dos lobos frontais,

provocando também uma redução de metabolismo no lobo frontal medial anterior, parietal esquerdo e região parietal-occipital. Ainda, a maior concentração estriatal de DAT em adultos com TDAH diminuiu após a administração de MFD (DRESEL, 2000). Um estudo de ressonância magnética funcional sugeriu que o metilfenidato aumenta a ativação da região dorsal anterior do córtex cingulado médio e deve agir, em parte, normalizando a hipofunção dessa região em pacientes com TDAH (BUSH, 2008).

O metilfenidato é encontrado em 3 formulações, 1 de curta-ação, e 2 de longa-ação. Destas, uma tem sistema de liberação em 2 pulsos, mimetizando o esquema do metilfenidato de curta-ação quando dado 2 vezes ao dia. A outra utiliza o sistema de liberação osmótica oral (OROS), com duração de efeito de até 12 horas, sendo que a cápsula possui uma tecnologia que permite liberação constante, evitando variações de concentração plasmática. A eficácia de ambas as formulações é similar. Contudo, 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 em que mantém a ação terapêutica (FARAONE, 2006).

Outra formulação de longa-ação disponibilizada recentemente, Metadate, funciona como liberação controlada, e combina 30% de metilfenidato de curta ação com 70% de longa ação (ADESMAN, 2002).

O metilfenidato de curta ação inicia sua ação em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e essa formulação possui meia-vida entre duas a três horas, mantendo efeito em até 5 horas. A dose terapêutica normalmente se situa entre 20 mg/dia e 60 mg/dia (0,3 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia). O esquema de administração, considerando a formulação de curta-ação, utiliza-se o esquema de duas doses por dia, uma de manhã e outra ao meio-dia. Para o grupo de pacientes que necessitam cobertura ao longo do dia, uma terceira dose deve ser administrada (em casos de adolescentes e adultos). Já em relação às formulações de longa-ação, a que possui sistema de liberação em 2 pulsos tem tempo de ação de 8 horas, aproximadamente, sendo a dose utilizada equivalente a de curta-ação em relação a mg/kg/dia, sendo necessária apenas uma tomada ao dia (SPENCER, 1996). A formulação Metadate® funciona com pico de concentração plasmática em 1,5 horas, e um segundo pico em 4,5 horas (ADESMAN, 2002).

A formulação de longa-ação que possui o sistema de liberação osmótica oral (OROS), libera 22% da dose de metilfenidato imediatamente, atingindo máxima concentração em 6 a 8 horas, e o restante é liberado de forma lenta durante 10 horas. As doses equivalentes às do metilfenidato de curta ação são: 18mg e 36mg/dia equivalendo a, respectivamente, 10mg e 20mg 2 vezes ao dia do metilfenidato de curta-ação (FARAONE, 2006).

Apenas o uso intravenoso de metilfenidato se associa a um disparo rápido fásico de neurônios dopaminérgicos (fator crítico na determinação do fenômeno). 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, 2003).

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, 2004).

A dose usada em crianças a partir de seis anos varia entre 2,5 a 50 mg por dia inicialmente, que pode ser elevada ao máximo de 300 mg por dia. A dose, de acordo com o peso da criança, é de 2 mg/Kg de peso. As doses devem ser dadas preferencialmente pela manhã e na hora do almoço, para não prejudicar o sono. Esta medicação é retirada rapidamente de circulação pelo fígado (REINHARDT, 2007).

Acredita-se que como preditores de resposta ao metilfenidato, pacientes mais jovens e com níveis mais altos de QI parecem apresentar melhor resposta. Por outro lado, estrutura familiar deficiente e psicopatologia dos pais parecem predizer baixa adesão ao tratamento,

adquirindo um importante impacto sobre a resposta ao tratamento. A presença de TDAH nos pais, assim como de comportamentos anti-sociais, também parecem exercer uma influência biológica sobre a resposta ao tratamento medicamentoso. Situação sócio-econômica desfavorável mostra-se associada a um padrão diverso de resposta ao tratamento. Já em relação aos grupos étnicos, parece não haver diferença (REINHARDT, 2007).

Mais de 80% dos portadores de TDAH beneficiam-se com o uso de medicamento. Foi relatado também por pacientes que há potencialização de felicidade causada pelo aumento de serotonina e de concentração pelo aumento de dopamina. Quando administrado em baixas doses por via oral, o metilfenidato apresenta maior efeito sobre a noradrenalina do que sobre a dopamina em áreas subcorticais. Em alguns casos, não apresentam nenhuma melhora significativa, não se justificando o uso dos mesmos (SPENCER, 1996).

Por ser uma medicação psicoestimulante, seu uso provocaria uma maior produção e reaproveitamento de neurotransmissores, como a dopamina e serotonina. Entretanto, há controvérsia sobre a produção e reaproveitamento da serotonina pelo cérebro das pessoas portadoras do TDAH. Especialistas no transtorno, atualmente, não crêem que haja prejuízo no controle deste neurotransmissor, ao contrário do que ocorre com a noradrenalina (ARNSTEN, 2005).

Apesar dessa medicação induzir à dependência nos usuários sem transtorno de hiperatividade, os estudos nessa área mostram que dificilmente uma criança que tenha feito uso prolongado se tornará dependente. Isto é um dado constatado (DONNELLY, 2004).

Há revisões sistemáticas dos eventos adversos do metilfenidato em crianças, adolescentes e adultos revelando um perfil seguro 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 epilépticos e bipolares, desde que adequadamente tratados e com quadro estável. Os idosos que não toleram os efeitos colaterais dos antidepressivos podem se beneficiar do metilfenidato. Estudo feito com esta população, mostrou ser uma medicação eficaz com risco de dependência praticamente zero (PASTURA, 2004).

Avanços Farmacotécnicos – Dexmetilfenidato

A FDA anunciou a aprovação Daytrana[®] sistema transdérmico de metilfenidato para o tratamento do TDAH. Este sistema liberta a droga diretamente na corrente sanguínea, possibilitando conseguir uma maior biodisponibilidade com concentrações plasmáticas mais estáveis de metilfenidato, uma vez que se administra uma única dose uma vez ao dia. Apresenta-se em concentrações de 10, 15, 20 ou 30mg. (FDA, on-line, 2010).

A indústria farmacêutica Novartis anunciou a aprovação, por parte da *Food and Drug Administration* (FDA), de uma forma farmacêutica a base de um dos enantiômeros de MFD. Trata-se do dexmetilfenidato, isômero óptico dextrógeno do treo-metilfenidato isolado mediante técnicas de difração de raios X aplicadas a estereoisomeria óptica. O dexmetilfenidato é mais duas vezes potente que a Ritalina em termos de doses terapêuticamente ativas. Esse fármaco recebeu o nome de Focalin[®]. Outras características do Focalin[®] é seu período de meia vida mais longo, e uma incidência de efeitos colaterais igual ou levemente menor que o MFD racêmico. (Methylphenidate, on-line, 2010).

REFLEXÕES

Sendo o MFD um fármaco largamente utilizado no TDAH considerou-se a necessidade de uma revisão que pudesse avaliar sua resposta frente ao tratamento à pacientes portadores de tal transtorno. Assim, diante de tal pesquisa, nossas conclusões corroboram com

os estudos anteriores e reforçam a hipótese de considerar o tratamento com o MFD o meio, até agora, mais adequado como intervenção farmacológica.

Enfatizamos também o embasamento neurobiológico para TDAH, pelo conceito que discute a suscetibilidade genética de cada indivíduo e a expressão dos diversos genes implicados no transtorno, em relação à demanda imposta pelas adversidades ambientais. O TDAH possui diagnóstico fundamentalmente clínico, e dentro deste conceito são inúmeras as variações possíveis que fecham o mesmo diagnóstico e por consequência o mesmo fenótipo, sendo assim permanece o diagnóstico, obtido através de uma anamnese cuidadosa, o emprego de critérios clínicos bem descritos e treinamento no diagnóstico diferencial de transtornos psiquiátricos no adulto.

Sendo o TDAH como as demais doenças psiquiátricas, ou seja, uma doença multifatorial de herança complexa e apesar de ter um componente genético substancial, espera-se que múltiplos fatores genéticos e ambientais estejam determinando a etiologia da doença. Propomos assim, que a interação gene-ambiente deve ser levada em consideração quanto ao diagnóstico correto e diferenciado, proporcionando dessa forma respostas mais rápidas e efetivas.

Por fim é de suma importância salientar que o uso do MFD é recomendado tanto para crianças/adolescentes como para adultos, ou seja, pacientes que apresentam sintomas de início precoce ou tardio, uma vez que ambos os casos apresentam implicações clínicas diretas com sintomatologia, níveis de prejuízo similares e resposta ao tratamento farmacológico semelhante.

Quanto aos efeitos colaterais aqueles ocorrendo em curto prazo são de pequena gravidade, autolimitados e dose-dependentes. Embora menos estudados, os efeitos colaterais em longo prazo não são considerados como clinicamente graves, à exceção da dependência, fenômeno apenas muito raramente observado. Assim metilfenidato pode ser considerado medicação clinicamente segura no tratamento do TDAH, apresentando um perfil bastante satisfatório tendo então o paciente a possibilidade de se beneficiar com as estratégias de tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. ADESMAN, A.R. New medications for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and commentary. **Pediatr Ann**, n.31, p.514-522, 2002.
2. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4th ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association**. 1994
3. ARNSTEN, A.F.; Li, B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biol Psychiatry**, v.57, n.11, p.1377-1384, 2005.
4. Associação Brasileira do Déficit de Atenção – ABDA, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <[HTTP://www.tdah.org.br](http://www.tdah.org.br)>. Acesso em: 15/01/2010
5. BARKLEY, R. et al., Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. **Pediatrics**, v.111, p.97-109, 2003.
6. BRASIL, ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 1586, de 22 agosto de 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/1586_02re.htm> Acesso em: 20 jan. 2010.
7. BUSH, G. et al., Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. **Arch Gen Psychiatry**, v.65, p.102-114, 2008.
8. DONNELLY, M. et al., Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. **Australian And New Zealand Journal of Psychiatry**, v.38, n.8, p.592-601, 2004.
9. FARAONE S.V. et al., Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. **Med Gen Med**. n.5, p.4-8, 2006.
10. FDA Approves Daytrana® (methylphenidate Transdermal System) CII For The Treatment Of ADHD In Adolescents. Disponível em: <<http://www.medicalnewstoday.com/articles/194625.php>> Acesso em: 17 jul. 2010.

11. GENRO, J.P. O gene do transportador de dopamina e a suscetibilidade genética ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças. Rio Grande do Sul, 2008. 112f. TESSE DE DOUTORADO - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
12. GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. [tradução da 10. ed. original, Carla de Melo Vorsatz. et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005
13. KIM, B.N. et al., Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, n.42, p.19-29, 2001.
14. MATTOS P. et al., Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr RS*. v.28, n.3, p.290-297, 2006.
15. MCCARTHY, S. Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *The Br J of Psych*. v.194, p.273-277, 2009.
16. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953648>> Acesso em: 18 jul 2010
17. PASTURA G, MATTOS P. Efeitos colaterais do metilfenidato. **Rev Psiq Clin**, v.31, n.2, p.100-104, 2004.
18. POLANCZYK, G.V. A associação de genes do sistema noradrenérgico e a resposta clínica ao tratamento com metilfenidato em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade: um estudo de farmacogenética. Rio Grande do Sul, 2005. 168 f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
19. REINHARDT, M.C. Avaliação da resposta ao tratamento com metilfenidato em pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com e sem critério de idade de início de sintomas antes dos 7 anos. Rio Grande do Sul, 2007. 120f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
20. QUIST, J.F.; KENNEDY, J.L. Genetics of childhood disorders: XXIII.ADHD, part7: The serotonin system. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** v.40, p.253-256, 2001.
21. SHAW, P. et al., Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.104, P.19649- 19654, 2007.
22. SILVA, A.B. *Mentes Inquietas: entendendo melhor o mundo das pessoas distraídas, impulsivas e hiperativas*, 9ª ed. São Paulo: Editora Gente, 2003.
23. SOUZA I.G.S. et al., Dificuldades no diagnóstico de TDAH em crianças. **J. Bras. Psiquiatr**. v.56, supl.1, p.14-18, 2007.
24. SONUGA- BARKE E.J.S. Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. **Biol Psychiatry**. v.57, n.11, p.1231-1238, 2005.
25. SPENCER, T. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v.35, n.4, p.409-428, 1996.
26. SZOBOT, C.M. Avaliação do efeito cerebral agudo do metilfenidato, através de spect, em crianças e adolescentes do sexo masculino com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um ensaio clínico randomizado. Rio Grande do Sul, 2002. 149f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
27. VALERA, E.M. et al., Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**. v.61, p.1361- 1369, 2007.
28. WEISS M.D. A guide to the treatment of adults with ADHD. **J Clin Psychiatry**, v.65, Suppl.3, p.27-37, 2004.
29. WILENS, T.E.; FARAONE, S.V.; BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. **JAMA**. n.292, p.619-623, 2004.
30. ZAMETKIN, A.J. et al., Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v.50, p.333-340, 1993.