

Boletim do cim

TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÓNICA

A infeção por vírus da hepatite C (VHC) afeta entre 80-160 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo uma das causas mais importantes para a ocorrência de doença hepática crónica. A morbilidade associada à hepatite C crónica (HCC) é altamente variável, desde o aparecimento de alterações histológicas mínimas até à fibrose extensa com ou sem cirrose.¹

O objetivo primário do tratamento da hepatite C é atingido com a designada resposta virológica sustentada (RVS), um marcador substitutivo da erradicação do VHC. A RVS é definida como a indetetabilidade da carga vírica RNA-VHC às 12 semanas (RVS 12) ou às 24 semanas (RVS 24) após o fim do tratamento.

O estado da arte do tratamento para a HCC tem mudado mais rapidamente comparativamente às atualizações das diretrizes internacionais. O interferão peguilado (PegINF) perdeu o papel que tem tido como agente de suporte da terapêutica da HCC, tendo sido posicionado em segunda linha, exceto naquelas circunstâncias em que não haja disponibilidade de acesso aos antiviricos de ação direta (DAA). A ribavirina (RBV) pode ser utilizada para aumentar a RVS, encurtar as durações de tratamento com regimes de tratamento com PegINF ou, mesmo, possibilitar regimes livres de interferão (INF).

A tabela 1 lista os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da infeção por VHC.

Os DAA para o tratamento da HCC, no decurso do ciclo de vida intracelular do VHC são classificados em inibidores NS3/4A da protease, inibidores da polimerase NS5B, inibidores não nucleosídeos do ARN da polimerase de VHC, inibidores da ciclofilina e antagonistas miARN-122.²

O efeito antivirico pode ser otimizado pela combinação de diversos DAA, com ou sem RBV, permitindo, assim, que se construam regimes de tratamento eficazes, sem necessidade de recorrer ao PegINF.

Com a utilização dos DAA, com ou sem RBV, as taxas de RVS não são diferentes entre monoinfetados por VHC e os coinfectados VIH/VHC. No entanto, com a necessidade de tratar, em simultâneo, as duas infeções, há que ter em conta o risco

acrescentado das interações farmacológicas entre os antiviricos utilizados para ambas as infeções.

Assim, quando se pretende iniciar a terapêutica para a infeção por VHC, os antirretroviricos em utilização pelo doente devem ser reavaliados, do ponto de vista da farmacocinética, de forma a obstar às interações bidirecionais.

SOFOSBUVIR

O Sofosbuvir (SOF) é um inibidor da polimerase NS5B. Tem atividade pan-genotípica (ativo em todos os genótipos de VHC) e uma elevada barreira genética ao aparecimento de resistência, não tendo sido reportada resistência cruzada com outras substâncias. Estão descritas interações farmacológicas apenas com os fármacos fortemente indutores da glicoproteína P (PgP) e da proteína de resistência do cancro de mama (BCRP) como por exemplo a rifampicina, erva de S. João, carbamazepina e fenitoína.³

SIMEPREVIR

O Simeprevir (SMV) é um inibidor da protease de segunda geração. É ativo nos genótipos 1, 4 e 6. É possível a sua administração uma vez por dia. Como efeitos adversos mais reportados estão as lesões na pele, com ou sem prurido, náuseas e dispneia. A mutação Q80K origina uma pré-resistência ao SMP, resultando em falência terapêutica no genótipo 1, subtipo a. O SMV é metabolizado pelo sistema do citocromo P450, maioritariamente pelas isoenzimas CYP3A pelo, que, os indutores ou inibidores desta via metabólica, podem interferir com as suas concentrações plasmáticas.⁴ É administrado em associação com PegINF e RBV.

DACLATASVIR

O Daclatasvir (DCV) é um inibidor da polimerase NS5A. O DCV tem elevada atividade nos genótipos 1 e 4 *in vivo* e genótipos 5 e 6 *in vitro*. A sua barreira genética ao aparecimento de resistência é relativamente baixa, podendo selecionar, durante o tratamento, mutações que permanecem detetáveis após o tratamento.⁵ A

TABELA 1- FÁRMACOS APROVADOS PARA O TRATAMENTO DA INFEÇÃO POR VHC NA UNIÃO EUROPEIA EM 2015

Fármaco	Classe	Apresentação	Posologia
PegINF- α 2a	Imunomodulador	Solução injetável de 180, 135 ou 90 μ g	Uma vez por semana uma injeção subcutânea de 180 μ g (ou inferior se for necessário reduzir a dose)
PegINF- α 2b	Imunomodulador	Solução injetável de 50 μ g por 0,5 ml	Uma vez por semana uma injeção subcutânea de 1,5 μ g/kg (ou inferior se for necessário reduzir a dose)
Ribavirina	Imunomodulador	Cápsulas de 200 mg	Dois comprimidos de manhã e três à noite se o peso for \geq 75kg
Sofosbuvir	Inibidor da polimerase NS5B	Comprimidos de 400 mg	Um comprimido por dia (de manhã)
Simeprevir	Inibidor NS3/4A da protease	Cápsulas de 150 mg	Um comprimido por dia (de manhã)
Daclatasvir	Inibidor NS5A da polimerase	Comprimidos de 30 mg ou 60 mg	Um comprimido por dia (de manhã)
Sofosbuvir/ledipasvir*	Inibidor NS5B da polimerase / Inibidor NS5A da polimerase	Comprimidos de 400 mg/90 mg	Um comprimido por dia (de manhã)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir*	Inibidor NS3/4A da protease / Inibidor NS5A da polimerase/ potenciador farmacocinético	Comprimidos de 75 mg/12,5 mg/50 mg de ritonavir	Dois comprimidos por dia (de manhã)
Dasabuvir	Inibidor NS5B da polimerase	Comprimidos de 250 mg	Um comprimido duas vezes ao dia (de manhã e à noite)

PegINF- α 2a – interferão peguilado alfa 2 a; PegINF- α 2b – interferão peguilado alfa 2 b
* Regime de combinação fixa

associação com PegINF e RBV não agravou os efeitos adversos.⁶ É metabolizado pela isoenzima CYP3A4.

LEDIPASVIR

O Ledipasvir (LDV) é um inibidor da polimerase NS5A com atividade antiviral principalmente no genótipo 1 e parcialmente nos genótipos 4 a 6. Apenas se encontra disponível em combinação fixa com o SOF. Tem como principais efeitos adversos reportados as cefaleias e a fadiga. Foram detetadas mutações de resistência durante o tratamento mas sem consequência clínica devido à associação com o SOF.⁷ Evidencia baixo metabolismo oxidativo através de via desconhecida até ao momento. Tem excreção maioritariamente biliar e renal (apenas 1%).⁷

PARITAPREVIR/RITONAVIR + OMBITASVIR ± DASABUVIR

A combinação Paritaprevir/ritonavir (PTV/r) + Ombitasvir (OBV) ± Dasabuvir (DSV) é designada como 3D. O PTV é um inibidor da polimerase NS3/4A, que se encontra potenciado pelo ritonavir de forma a otimizar a sua farmacocinética. O OBV é um inibidor NS5A, enquanto o DSV é um inibidor não nucleósido da polimerase. A associação PTV/r e OBV apenas está disponível em regime de combinação fixa tendo atividade antiviral para o genótipo 1. O efeito adverso mais comumente reportado nos estudos sem RBV é o prurido. Em poucos doentes foi reportada a elevação das transaminases e da bilirrubina. Uma vez que o PTV/r é metabolizado pela via do CYP3A4 podem ocorrer interações medicamentosas com vários fármacos. Observou-se a ocorrência de resistência cruzada para outros inibidores NS5 e inibidores da protease uma vez que o DSV tem baixa barreira genética ao desenvolvimento de mutações de resistência.⁸

POPULAÇÕES DE DIFÍCIL TRATAMENTO

DOENTES COM CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose hepática é o maior fator preditivo negativo para o atingir da RVS com os DAA, em que a maioria dos esquemas terapêuticos tem menor eficácia comparativamente aos doentes não cirróticos. Para o SOF/LDV ou para o regime 3D, a SVR, nestes doentes, pode aumentar com a extensão do tratamento para as 24 semanas ou adição da RBV (embora os estudos efetuados apenas considerem doentes em estágio Child-Pugh A). A extensão do tratamento para 24 semanas ou a adição de RBV ao esquema SOF/LDV, também mostraram ser eficazes no aumento da SVR em doentes com cirrose descompensada.⁹

TRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA

Após a transplantação hepática de doentes com HCC, a reinfeção é comum. Devido à imunossupressão ocorre uma rápida progressão da fibrose. A utilização de SOF + RBV pré-transplantação em doentes com cirrose compensada, preveniu a reinfeção do enxerto em 70%.¹⁰ No pós-transplante, a utilização do regime 3D + RBV ou SOF/LDV + RBV permitiu atingir taxas de RVS de 96-98% (Child-Pugh A). Em doentes com cirrose descompensada, com a utilização de SOF/LDV + RBV (12-24 semanas), a RVS baixa para 60-67%.^{11,12}

INSUFICIÊNCIA RENAL

Devido à sua eliminação renal, o SOF apenas pode ser administrado a doentes com taxa de filtração glomerular acima de 30ml/min/1,73m². Em doentes com insuficiência renal grave ou crónica pode ser utilizada a combinação OBV ± PTV/r ± DSV.¹³

COINFEÇÃO POR VÍRUS DAS HEPATITES VÍRICAS E VIH

A prevalência da infeção por vírus da hepatite B (VHB) ou VHC, em coinfectados por VIH é superior à encontrada na população em geral, embora varie entre subpopulações, de acordo com a via de aquisição da infeção por VIH. Para esta prevalência da coinfeção por VHB e/ou VHC, nos coinfectados por VIH, contribui o facto de estes vírus partilharem as mesmas vias de transmissão da infeção. Segundo alguns estudos, na Europa Ocidental, a prevalência da coinfeção é de cerca de 1/3 (VHC) e 6-14% (VHB) nos coinfectados por VIH.^{14,15} A coinfeção por VHB ou VHC condiciona a morbidade, a mortalidade e as opções terapêuticas nos infetados por VIH, razão pela qual

o estudo dos marcadores para as hepatites víricas deve fazer parte do painel de testes complementares, na altura do diagnóstico da infeção por VIH.

Tratamento da infeção crónica por hepatite C no doente com infeção por VIH/Sida

O controlo da replicação de VIH e a melhoria imunitária, por efeito da terapêutica antirretroviral (TARV) associa-se à redução da progressão da doença hepática crónica por VHC, pelo que a TARV é uma prioridade nestes doentes, independentemente da contagem dos linfócitos TCD4⁺. Nos coinfectados VIH/VHC é preferível, em geral, que se inicie a TARV e, uma vez controlada a replicação de VIH, deve iniciar-se a terapêutica para a infeção por VHC.

As prioridades para o tratamento para a HCC, em coinfectados VIH/VHC, fundamentam-se nos resultados da avaliação da doença hepática, destacando-se o estágio da fibrose hepática, a rapidez de desenvolvimento da fibrose e as respostas anteriores ao tratamento. Em indivíduos sem fibrose ou com fibrose ligeira (classificação METAVIR F0/F1) pode ser razoável o diferimento do tratamento.¹⁶ O tratamento também pode ser adiado em indivíduos com estágio de fibrose mais avançada (METAVIR F2/F3). No entanto, é necessária a avaliação anual da progressão da fibrose hepática, na medida em que esta pode evoluir rapidamente.¹⁷ No entanto, outros autores sugerem que estes doentes (incluindo os *naïve* ao tratamento e recidivantes à terapêutica anterior) devem ser tratados segundo as diretrizes atuais.^{17,18} O motivo para o não adiamento da terapêutica é o risco de descompensação hepática entre os indivíduos coinfectados com fibrose em ponte, dentro de um curto período de tempo.¹⁷ Finalmente, nos indivíduos com cirrose (classificação METAVIR F4), o tratamento de VHC é recomendado, independentemente das anteriores respostas ao tratamento.

João Paulo G. Lopes da Cruz

Pharm D, MSc., PhD, FFUL*
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE**

* Prof. Auxiliar Convocado

** Farmacêutico hospitalar; Gestor do medicamento

Referências bibliográficas

1. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol.* 2014; 61: 373-395.
2. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Inv Drugs.* 2013; 22 (9): 1107-1121.
3. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 368:1878-1887.
4. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014; 384: 1756-1765.
5. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol.* 2013; 58: 646-654.
6. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut.* 2015; 64: 948-956.
7. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1483-1493.
8. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1983-1992.
9. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. O239: Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology.* 2014; 60 Suppl 1: 320a-321a.
10. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology.* 2015; 148: 100-107.e1.
11. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2375-2382.
12. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015; 149: 649-659.
13. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. L01: Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir for Treating Hcv Gt1 Infection in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease: The Ruby-I Study. *J Hepatol.* 2015; 62 Suppl 2: S257-S257.
14. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh JK. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC infectious diseases.* 2014; 14(6): 1.
15. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14598-14614.
16. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA.* 2012; 308(4): 370-78.
17. Macias J, Márquez M, Téllez F, Merino D, Jiménez-Agullar P, López-Cortés LF, et al. Risk of Liver Decompensation Among HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Individuals with Advanced Fibrosis: Implications for the Timing of Therapy. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(10): 1401-1408.
18. Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int.* 2012; 32(8): 1194-1199.

PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE COM DÉFICE DE ATENÇÃO

A perturbação de hiperatividade com déficit de atenção (PHDA) é a alteração neurocomportamental mais comum da infância.¹⁻⁵ Manifesta-se com sintomas como inatenção, hiperatividade e impulsividade,^{2,3,6-10} inapropriados para a idade de desenvolvimento,^{2,3,8,10} com interferência significativa nas atividades diárias^{2,8,10} e início antes dos 12 anos de idade.^{2,8,10,11} Estes sintomas nucleares afetam o funcionamento cognitivo, o desempenho académico e comportamental^{1,2,6,7,9} e as interações sociais.^{1-3,9} A sua etiologia não está bem estabelecida,¹² parecendo resultar de uma complexa associação de fatores biológicos, ambientais e sociais.^{3,8,10,13}

A maioria das crianças com PHDA apresenta patologias psiquiátricas concomitantes,^{2,8,10,11} tais como transtorno de oposição desafiante, ansiedade ou depressão. Podem também ocorrer tiques, perturbações do espectro do autismo^{8,10} e problemas de neurodesenvolvimento,⁸ que afetam a aprendizagem da escrita, da leitura e do cálculo, a coordenação motora, a fala e a linguagem;^{2,8} outros sintomas associados incluem baixa tolerância à frustração e tendência a envolver-se em condutas de risco.^{2,10}

As estimativas da sua prevalência variam devido a diferenças nos métodos e critérios de diagnóstico, e nas características culturais e demográficas,^{8,12} mas a prevalência mundial na população pediátrica oscilará entre 5%^{3,4,12,14,15} a 7%,^{4,15} sendo mais frequente nos rapazes.^{2,8,12}

O diagnóstico da PHDA é exclusivamente clínico^{2-5,14,16} e deve ser efetuado por um especialista.^{8,16} Baseia-se na observação da conduta da criança,³⁻⁵ sendo necessário obter evidências dos diferentes contextos (sobretudo familiar e escolar).^{2,5,10}

TRATAMENTO

A PHDA requer uma abordagem terapêutica global e individualizada,¹⁷ e uma estreita relação entre profissionais de saúde, professores e família.^{8,16} Deve iniciar-se com **intervenções comportamentais**,^{8,12,13,16,18} e com a educação e treino dos pais.^{8,12,17}

As preferências do doente e da família são essenciais na decisão de iniciar **terapêutica farmacológica**.^{6,17} Existe evidência de que esta é mais eficaz que intervenções psicossociais ou comportamentais,^{8,13} mas a abordagem terapêutica deve incluir ambas;¹⁶ aliás, a sua combinação tem sido associada a um benefício superior,^{13,19} eventualmente permitindo o uso de menores doses dos fármacos.^{13,17} Ao selecionar o tratamento, devem ser consideradas eventuais comorbilidades.^{6,13}

Têm sido utilizados diversos tipos de fármacos em crianças e adolescentes: estimulantes, atomoxetina, agonistas adrenérgicos alfa-2 e antidepressores.^{7,17}

Estimulantes

A terapêutica farmacológica inicia-se geralmente com um estimulante^{5,6,8,13,16,17} como o metilfenidato ou derivados anfetamínicos, devido à sua eficácia na redução dos sintomas nucleares na maioria das crianças.^{1,6,8,9,13,17} Existe evidência de que melhoram o ajustamento familiar e social^{6,8} e as dificuldades cognitivas e de aprendizagem a médio prazo.⁸ Todavia, um estudo recente, de seguimento de uma coorte de crianças ao longo de 6 anos até ao início da idade adulta, não encontrou benefício dos estimulantes a longo prazo, citando outros estudos que também reportaram resultados semelhantes.²⁰ O metilfenidato é atualmente o fármaco mais utilizado,^{5,11,12} uma revisão sistemática recente concluiu que pode melhorar os sintomas, o comportamento e a qualidade de vida em crianças e adolescentes, mas com incerteza relativamente à magnitude dos efeitos.¹¹

A relação dose-resposta dos estimulantes varia de criança para criança.^{6,17} Devem ser iniciados numa dose baixa^{5,18} e

titulados até à máxima eficácia individual, com o mínimo de efeitos adversos.^{6,9,13,17} O início e duração de ação dependem da formulação⁷ e esta é a principal consideração ao selecionar um estimulante.⁶ As formulações de libertação imediata requerem 2 ou 3 tomas diárias.^{8,13,17} Podem ser utilizadas para determinar a dose ótima antes de introduzir uma formulação de longa duração.^{6,17} As formulações de libertação modificada são úteis quando existe um problema de adesão ou estigma associado à toma na escola.^{6,8,17} As formulações de toma única diária são preferidas na maioria dos indivíduos por serem mais convenientes^{13,17} e melhorarem a adesão à terapêutica.^{6,8,9,13,17}

Os estimulantes são geralmente considerados seguros no tratamento do TDAH.^{5,7,18} Muitos dos efeitos adversos são de curta duração e reversíveis com ajustes na dose ou no intervalo de administração.⁶⁻⁸ Os mais comuns incluem diminuição do apetite, perturbações do sono,^{1,5,7,8,11-13,17,18} perda de peso,^{12,17} dores abdominais,^{1,5,12,13,17} cefaleias e irritabilidade;^{5,7,8,13,17} podem também causar diminuição do ritmo de crescimento,^{1,5,7,8,12,13,18} que parece relacionada com a dose^{1,8} e atenuar-se por volta do 3.º ano de tratamento.^{1,8,17} Pode ser contrariada mediante interrupções periódicas da medicação,^{5,6,13} somente se toleradas sem grande impacto funcional.^{6,13} A descontinuação pode resultar em normalização do crescimento.^{5,7}

Os estimulantes podem causar aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA).^{5,7,8,12,13,18} A evidência é insuficiente para os relacionar a aumento do risco de morte súbita,¹ apesar de existirem estudos que apontam o contrário.^{12,17}

Efeitos adversos psiquiátricos, como alucinações, psicose ou mania^{1,6,7,12,13,17,18} podem ocorrer raramente. Pode ser necessário reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.^{6,13} Têm sido associados ao aparecimento ou agravamento de tiques;^{7,8,12,17} porém, pode não existir relação causal, dada a frequente coexistência de tiques nestes doentes.^{6,7}

Antes de iniciar a farmacoterapia deve ser efetuada uma avaliação rigorosa do historial cardiovascular,^{1,5,6,8,12,17} e um exame físico – altura, peso, PA e FC.^{6,8,12} Existe incerteza sobre a segurança do uso de estimulantes a longo prazo.^{3,12} Inicialmente a monitorização da eficácia e dos efeitos adversos deve ser semanal.^{6,8} Geralmente decorrem semanas⁸ ou meses⁶ até ser encontrada a dose ótima.⁸ Considera-se que ocorre falha do tratamento quando a resposta é insatisfatória na dose máxima tolerada,^{6,8} ou surgem efeitos adversos intoleráveis;⁶ devem então ser considerados tratamentos alternativos.⁸

Atomoxetina

É um inibidor seletivo da recaptação da norepinefrina^{7,8,13} que demonstrou eficácia na redução dos sintomas nucleares.^{1,18} Constitui uma alternativa aos estimulantes^{6-8,17} em casos de abuso de substâncias do doente ou familiar,^{6,7,17,18} tiques,^{5,7,8,17} ansiedade^{5,17} ou efeitos adversos graves,^{7,17} mas geralmente menos eficaz.^{5,6,9,13,17,18} Os seus benefícios potenciais incluem menos efeitos no crescimento, no sono¹³ e ausência de risco de abuso.^{5,6,13}

Tem um início de efeito mais lento do que os estimulantes,^{13,17,18} podendo levar algumas semanas para que se observe o início de ação e o efeito máximo. Pode ser tomada uma ou duas vezes por dia;^{7,17} a tolerância parece ser melhor com doses divididas.^{13,17}

Os efeitos adversos incluem diminuição do apetite, náuseas,^{5,6,9,13,17} alterações gastrointestinais,^{1,5,6,9,18} cefaleias, tonturas,^{6,17} sonolência/fadiga,^{1,5,6,9,13,18} aumento da PA e da FC,^{9,13,18} insónia,^{13,17} perda de peso e irritabilidade.⁶ Foi

associada a casos de dano hepático grave e pensamentos suicidas,^{1,7,8,13,17} o que requer monitorização.^{8,17} Tem sido associada ao aparecimento de tiques, mas a evidência é contraditória. Podem ocorrer raramente efeitos adversos psiquiátricos ou cardiovasculares graves.^{7,12,18}

Agonistas adrenérgicos alfa-2

A clonidina e a guanfacina de libertação prolongada também demonstraram reduzir os sintomas nucleares, mas com menor evidência de eficácia.^{1,7,9,13,17} São geralmente reservados para casos de resposta inadequada ou efeitos adversos inaceitáveis com os estimulantes ou a atomoxetina.^{6,7,17} Podem ser prescritos em monoterapia ou como adjuvantes aos estimulantes,^{1,5-7,13,17} mostrando benefício adicional em casos de resposta parcial a estes.^{9,13,17} Os principais efeitos adversos incluem sonolência,^{1,7,9,13,17} cefaleias, fadiga,^{7,17} dor abdominal,^{7,9,17} hipotensão,^{9,13,17} tonturas,¹⁷ obstipação¹³ e boca seca.¹ Em Portugal só existe registo da guanfacina.

Outros

O bupropioma,^{5,7,13,17} os antidepressores tricíclicos,^{7,13} o lítio, os anticonvulsivantes^{5,13} e os antipsicóticos,^{5,8,13} como a risperidona,^{5,8} também têm sido utilizados. Atualmente, a evidência da sua segurança ou eficácia é escassa e, por isso, não podem ser recomendados.¹ As intervenções dietéticas não demonstraram eficácia abrangente.^{13,17}

CONTROVÉRSIAS NO TRATAMENTO DA PHDA

A PHDA é uma doença sujeita a controvérsias relacionadas com sobrediagnóstico, prescrição inadequada e consequentes problemas de segurança.³

O número de doentes tem aumentado em virtude da expansão do intervalo de idades passível de diagnóstico,^{3,12} como crianças em idade pré-escolar e adolescentes.¹ Por outro lado, apesar de os critérios especificarem que os sintomas devem interferir significativamente no rendimento escolar e nas atividades quotidianas, muitas vezes o diagnóstico baseia-se unicamente na sua presença, sem ter em conta se causam ou não uma disfunção significativa.^{3,12}

Os pais e os professores são as fontes primárias da informação em que se baseia o diagnóstico, pelo que a sua tolerância, capacidades e expectativas podem influenciar os critérios de avaliação.^{3,4,14} Um mesmo comportamento pode ser interpretado de forma diferente dependendo de quem diagnostique,^{3,4} bem como do contexto social da criança;^{3,14} crianças procedentes de famílias socialmente desfavorecidas têm maior probabilidade de receber tratamento farmacológico.³ Vários estudos mostraram que a idade relativa é um preditor do diagnóstico e tratamento da PHDA; os alunos mais novos de um determinado ano letivo têm maior probabilidade de serem diagnosticados, porque a imaturidade relativa pode ser percecionada como indicativa de PHDA.^{3,4,10,14,18}

Os tratamentos farmacológicos tendem a ser favorecidos relativamente às intervenções comportamentais, por serem considerados mais económicos.^{3,12} A influência da indústria farmacêutica pode também conduzir a um sobrediagnóstico,^{3,10,14} havendo inclusive alertas da OMS.³

Todos estes fatores concorrem para o aumento do consumo de fármacos para tratamento da PHDA,^{3,12} especialmente do metilfenidato.^{3,12,15} Em Portugal, o consumo de metilfenidato mais do que quintuplicou entre 2004 e 2014, com mais de 275 000 embalagens dispensadas em 2014, sendo a dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes/dia de 13,4.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A duração da terapêutica farmacológica é altamente individualizada.⁶ É necessário um acompanhamento regular^{6,8} para analisar o progresso,⁶ ajustar, se necessário, o plano terapêutico^{6,17} e avaliar o entendimento da criança relativamente ao tratamento, à medida que amadurece.⁶ A necessidade de con-

tinuar o tratamento deve ser avaliada anualmente,^{3,12,18} o que pode ser feito recorrendo a interrupções ocasionais; devem ser programadas de modo a não interferir com os esforços académicos.^{6,17} A altura, o peso, a PA e a FC devem continuar a ser monitorizadas.^{6,12} Os estimulantes e a atomoxetina podem ser descontinuados abruptamente. Contudo, a descontinuação dos agonistas adrenérgicos alfa-2 deve ser gradual,⁶ para evitar um aumento na PA.^{6,17}

Ana Paula Mendes
Farmacêutica

Referências bibliográficas

1. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011 [acedido a 18-04-2016]; 128(5): 1007-22. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2011/10/14/peds.2011-2654.full.pdf>
2. Hidalgo Vicario MI, Sánchez Santos L. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manifestaciones clínicas y evolución. *Diagnóstico desde la evidencia científica*. *Pediatr Integral*. 2014 [acedido a 18-04-2016]; XVIII (9): 609-623. Disponível em: http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii09/03/n9-609-623_Ines%20Hidalgo.pdf
3. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): ¿Infra o sobremedicado? ¿Infra o sobremedicado? Una reflexión. *Infac*. 2013 [acedido a 18-04-2016]; 21(5): 34-39. Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_vol_21_n_5_TDAH.pdf
4. Batstra L, Nieweg E, Hadders-Algra M. Exploring five common assumptions on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Acta Paediatrica*. 2014; 103(7): 696-700.
5. Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Harrison RV. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am Fam Physician*. 2014; 90(7): 456-64.
6. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications. UpToDate®, last updated: Mar 02, 2016.
7. Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. UpToDate®, last updated: Mar 02, 2016.
8. Tonge B. Principles for managing attention deficit hyperactivity disorder. *Aust Prescriber*. 2013 [acedido a 18-04-2016]; 36: 162-5. Disponível em: <http://www.austrianprescriber.com/magazine/36/5/162/5>
9. Consider non-stimulants or adjunctive therapy when response to stimulants is inadequate in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs Ther Perspect*. 2014; 30: 325-9.
10. French WP. Assessment and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: part 1. *Pediatr Ann*. 2015 [acedido a 18-04-2016]; 44(3): 114-20. <http://www.healio.com/pediatrics/journals/pedann/2015-3-44-3/%7B08cf7576-0657-4f2a-a5ae-b12deaf05df5%7D/assessment-and-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-part-1.pdf>
11. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, Moreira-Maia CR, Holmskov M, Skoog M, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015 [acedido a 18-04-2016]; 351: h5203. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5203.full.pdf+html>
12. Saiz LC. Atentos al déficit de atención (TDAH) Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2013 [acedido a 18-04-2016]; 21(5): 1-19. Disponível em: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/47EADFE7-470B-4BC7-B903-373C2E834804/278105/Bit_v21n6.pdf
13. DiPiro JT, et al. eds. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2014.
14. Ford-Jones PC. Misdiagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: 'Normal behaviour' and relative maturity. *Paediatr Child Health*. 2015 [acedido a 18-04-2016]; 20(4): 200-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443828/pdf/pch-20-200.pdf>
15. Furtado C. Medicamentos para a Hiperatividade com Déficit de Atenção. *INFARMED, Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico*, 2015 [acedido a 18-04-2016]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Relatorio_ADHD.pdf
16. Rabito-Alcón M, Correias-Lauffer J. Treatment guidelines for Attention Deficit and Hyperactivity Disorder: A critical review. *Actas Españolas De Psiquiatria*. 2014; 42(6): 315-324.
17. French WP. Assessment and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: part 2. *Pediatr Ann*. 2015 [acedido a 18-04-2016]; 44(4): 160-8. Disponível em: <http://www.healio.com/pediatrics/journals/pedann/2015-4-44-4/%7B84278ec6-584b-4d38-a015-5378691a6368%7D/assessment-and-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-part-2.pdf>
18. Gorman DA, Abi-Jaoude E. Managing attention-deficit/hyperactivity disorder. *CMAJ*. 2013 [acedido a 18-04-2016]; 185(15):E739. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/185/15/E739.full.pdf+html>
19. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One*. 2015 [acedido a 18-04-2016]; 10(2): e0116407. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340791/pdf/pone.0116407.pdf>
20. van Lieshout M, Luman M, Twisk JW, van Ewijk H, Groenman AP, Thissen AJ, et al. A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Feb 2 [acedido a 18-04-2016]. [Epub ahead of print]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2F500787-016-0820-y>