

DIRETRIZES E ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE NA INFÂNCIA, ADOLESCÊNCIA E IDADE ADULTA.

(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.375)

Eugenio Horácio Grevet

Luís Augusto Rohde

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é considerado, na atualidade, a síndrome mental mais estudada na infância e um dos maiores problemas de Saúde Pública nos Estados Unidos, com conseqüentes implicações na esfera familiar, acadêmica e social.¹ Caracteriza-se pela tríade sintomatológica de desatenção, hiperatividade e impulsividade. A prevalência do TDAH situa-se entre 3% e 5% nas crianças em idade escolar, sendo que, em amostras clínicas, é mais comum em meninos do que em meninas. Em adolescentes de 12 a 14 anos, Rohde e colaboradores² encontraram uma prevalência de 5,8% (IC98%: 3,2 – 10,6%) em escolas estaduais de Porto Alegre. Em adultos, a persistência do quadro ocorre numa parcela de pelo menos 40% daqueles que preenchem os critérios para o transtorno na sua infância. Estima-se que a prevalência nesta população seja de 1 % a 2 %. A proporção entre homens e mulheres em adultos se aproxima de um para um.³

A pesquisa clínica de co-morbidades associadas ao TDAH é fundamental. A prevalência elevada das co-morbidades aponta para decisões terapêuticas distintas. Assim, os transtornos psiquiátricos que mais se apresentam na infância associados com o TDAH em amostras clínicas são: transtorno de conduta ou opositor desafiante (50-60%), depressão (10-20%), transtorno de ansiedade (20-25%), transtorno bipolar (10%) e transtorno de aprendizagem (10%-50%).⁴ Cabe ressaltar ainda que 50% dos pacientes com transtorno de Tourette e tiques apresentam TDAH.⁵ Em adultos são: Transtornos de ansiedade 25 a 35 %, Transtornos do humor, 10 a 40% (sendo 28% depressão maior e 23% bipolaridade), Transtorno de personalidade anti-social 25%, Transtorno opositor desafiante 50%, Transtorno de conduta 20 a 50%, Transtorno de abuso ou dependência de substância 10 a 37%, e Síndrome de Tourette 1 a 3 %.⁶ Atualmente sabe-se que o tratamento do TDAH é multimodal, combinando o uso de psicofármacos com intervenções psicossociais.⁷ Nos últimos anos vários algoritmos com diretrizes para uso de psicofármacos têm sido propostos.⁸⁻¹⁶ Os esforços atuais se concentram em criar diretrizes para o tratamento das comorbidades associadas ao TDAH. A seguir discutiremos o uso dos psicofármacos no tratamento de TDAH na infância e adolescência com base em evidências científicas disponíveis.

Psicoestimulantes

A partir de 1990, encontra-se um número crescente de estudos avaliando a eficácia dos estimulantes no tratamento do TDAH.⁵ A maioria dos estudos foi conduzida com crianças em idade escolar e apontou para uma resposta moderada ou ótima em 70% dos casos (melhora sintomatológica de 30% ou mais). O metilfenidato (MFD) apareceu

em 67 estudos, tendo sido utilizado em dosagens que variaram entre 0,3 a 1 mg/Kg/dia, seguido pelos estudos com d-anfetamina (8 estudos, com dosagens entre 0,15 a 0,5mg/kg/dia) e com a pemolina (4 estudos, com dosagens entre 18 a 56 mg/dia). Dentre esses fármacos, apenas o MFD encontra-se disponível no mercado brasileiro. Novas formulações de metilfenidato, de liberação prolongada, foram lançadas recentemente, e estudos recentes têm demonstrado que são eficazes no tratamento de crianças com TDAH.¹⁷⁻¹⁹ Estas formulações têm a vantagem de uma única tomada ao dia facilitando a aderência ao tratamento.

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Existem vários estudos com antidepressivos tricíclicos no TDAH, sendo que a imipramina aparece em 3 estudos, todos com boa resposta (melhora sintomatológica de 50% ou mais, com dosagens entre 1 e 3 mg/kg/dia)^{20, 21}. A desipramina (fármaco disponível no Brasil somente por importação, ou em farmácias de manipulação) aparece em estudos controlados^{22, 23} onde as dosagens diárias (média de 3,5mg/Kg/dia) tendem a ser mais elevadas quando comparadas com as dosagens dos estudos que utilizaram a imipramina (IMI).

A nortriptilina vem sendo usada de forma mais extensiva e criteriosa na atualidade, com dosagens que variaram entre 0,4 e 4,5 mg/kg/dia (média de 1,7mg/kg/dia). Um estudo controlado recente demonstrou que a nortriptilina é efetiva e segura em crianças e adolescentes, ocorrendo melhora significativa nos sintomas de TDAH e de oposição nos pacientes estudados.²⁴ Um aspecto importante a ser lembrado, quando se usa tricíclicos em crianças, é o da necessidade de avaliação cardíaca criteriosa prévia ao uso, devido a relatos de morte súbita e alterações de condução cardíaca em crianças

pré-púberes com o uso de desipramina. Recomenda-se realizar um ECG basal e após se atingir a dose recomendada.²⁵

Antidepressivos não-tricíclicos

A atomoxetina (fármaco disponível no Brasil somente por importação), um potente inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina, foi estudada em crianças e adolescentes com TDAH em estudos abertos e controlados.²⁶⁻³¹ Em todos os estudos, a medicação foi marcadamente superior ao placebo na redução dos sintomas básicos do TDAH e mostrou-se segura e bem tolerada, com descontinuação do seu uso por efeitos adversos em menos de 5% dos casos.^{27,29,32} Estudos estão em andamento para a avaliação de como a atomoxetina se compara em termos de efetividade, aos outros tratamentos efetivos no transtorno (por exemplo, o uso de estimulantes).

A bupropiona (uma aminocetona) vem sendo estudada criteriosamente, demonstrando ter uma eficácia superior ao placebo.³³⁻³⁷ Em um ensaio controlado com um grupo de 109 crianças com idades que variavam entre seis e doze anos, a bupropiona mostrou-se superior ao placebo em doses de 3-6 mg/kg/d.³⁷ Os sintomas de hiperatividade e de conduta foram os que melhor responderam. Os resultados foram comparáveis com aqueles obtidos em ensaios com estimulantes. Em recente revisão sistemática da literatura, Albuquerque e colaboradores³⁸, identificaram 5 ensaios clínicos controlados e randomizados demonstrando a eficácia do fármaco no transtorno.

Não há evidências de eficácia de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) nos sintomas básicos do TDAH, embora eles possam ser úteis no tratamento de comorbidades que freqüentemente se associam ao transtorno.

Neurolépticos

A grande maioria dos estudos que comparam os antipsicóticos aos estimulantes, no tratamento de crianças com TDAH, foi descrita há cerca de 20 anos, sendo que quase todos apontam para uma superioridade de resposta clínica dos estimulantes. A tioridazina é o único neuroléptico que aparece em 3 estudos duplo-cegos controlados mais recentes.³⁹ Recentemente, alguns estudos tem sugerido a eficácia da risperidona no tratamento dos sintomas relacionados ao TDAH em pacientes com Retardo Mental, especialmente aqueles com níveis moderados de retardo mental.^{40, 41}

Outros fármacos

Em uma metanálise envolvendo a clonidina, foram avaliados 11 estudos que apontaram para uma resposta moderada (ES = 0.58) em crianças e adolescentes com TDAH e TDAH com transtorno de conduta, tiques ou retardo do desenvolvimento.⁴² Crianças com transtorno de Tourette/tiques e TDAH e que não toleraram o metilfenidato apresentaram melhora com a clonidina. Entretanto, a clonidina não parece se mostrar eficaz nos sintomas de desatenção.²³

A guanfacina, por ser um agonista α -2-adrenérgico mais seletivo que a clonidina, tem se mostrado eficaz em estudos abertos tanto para sintomas de desatenção quanto para hiperatividade/impulsividade.⁴³

Em um ensaio clínico controlado recente, Mohammadi e colaboradores⁴⁴ demonstraram que a teofilina, um estimulante purinérgico que é utilizada como broncodilatador, em doses de 3 a 4 mg/kg/dia foi tão eficaz quanto o metilfenidato na redução de sintomas de TDAH. Em outro estudo controlado, Biederman e colaboradores⁴⁵ testaram o modafinil em 198 crianças. A droga, na dose de 300 mg/dia, foi significativamente superior ao placebo na redução dos sintomas de TDAH.

Outros fármacos como mianserina, benzodiazepínicos, agonistas dopaminérgicos, propranolol, carbonato de lítio, fenfluramina e cafeína não se mostram clinicamente eficazes no tratamento de crianças com TDAH, bem como nas situações de comorbidades.⁵

ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Tratamento do TDAH sem co-morbidade psiquiátrica

Tanto o metilfenidato quanto a atomoxetina foram recentemente reconhecidos como tratamento de primeira linha para o TDAH pela Academia Norte-Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Levando-se em conta os anos de experiência clínica (mais de 50 anos com o metilfenidato e 1 ano com a atomoxetina), o número de estudos controlados para o tratamento do TDAH sem co-morbidades e questões como preço das medicações no Brasil, sugere-se como primeira escolha o metilfenidato. A atomoxetina aparece como a segunda escolha. Os antidepressivos tricíclicos (imipramina, nortriptilina e desipramina) aparecem como terceira escolha, seguidos pela clonidina e pela bupropiona.

Figura 1 TDAH – Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes sem co-morbidades psiquiátricas.

Tratamento do TDAH com co-morbidades psiquiátricas

TDAH e transtorno de ansiedade/depressivo

O metilfenidato aparece como primeira escolha associado aos ISRSs quando existem transtornos de ansiedade associados. Os antidepressivos tricíclicos podem ser uma alternativa na presença de ansiedade, já que não há evidências substanciais da eficácia destas drogas na depressão em crianças. A atomoxetina que foi testada inicialmente como antidepressivo na década de 80 com resultados promissores pode ser uma alternativa.⁴⁶ Um estudo inicial sugeriu diminuição de escores tanto relacionados com a desatenção/hiperatividade, como com a depressão em crianças com TDAH em comorbidade com transtornos depressivos.⁴⁷

TDAH e transtorno bipolar

Em pacientes com TDAH associados a um Transtorno de Humor Bipolar, o tratamento dos sintomas de humor é prioritário. Somente após a estabilização do quadro bipolar, passa-se ao tratamento dos sintomas de TDAH. A prática comum é de se iniciar com um estabilizador do humor ou um antipsicótico atípico e posteriormente, após esbatimento dos sintomas de humor, associar metilfenidato ou bupropiona. Ao se utilizar antidepressivos é importante observar piora no quadro ou virada maníaca. Os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados em pacientes bipolares.⁴⁸

TDAH e transtorno de conduta

Considerando os estudos controlados, sugere-se, quando há TDAH e transtorno de conduta associado, utilizar como primeira escolha o metilfenidato. Apesar de não haver estudos controlados com atomoxetina e transtornos de conduta, a segunda escolha recairia sobre essa droga em decorrência da sua eficácia no tratamento do TDAH e da sua segurança clínica. Os antidepressivos tricíclicos seriam a terceira opção e a clonidina, como quarta.

TDAH e transtorno de tourette/tiques

Levando-se em conta os estudos controlados, os antidepressivos tricíclicos aparecem como primeira escolha nesta co-morbidade, em especial a desipramina.^{23,49} A clonidina aparece ainda como uma alternativa para esta condição. Recentemente, ela se mostrou eficaz no tratamento de crianças com tiques e TDAH, apresentando redução significativamente maior nos sintomas de ambos os transtornos comparativamente com o placebo.⁵⁰

Embora se tenha descrito que o MFD possa exacerbar os tiques em crianças com esta condição, estudos mais recentes não confirmaram a piora deste sintoma, sendo este fármaco também uma possível escolha para o tratamento da comorbidade.^{50,51}

Estudos iniciais têm sugerido eficácia da atomoxetina no tratamento de tiques; esse dado se confirmado pode colocar a atomoxetina como medicação de primeira escolha na presença dessa comorbidade.⁵²

TDAH e retardo mental

Os estudos controlados têm apontado o metilfenidato como primeira escolha para o tratamento do TDAH e retardo mental leve.⁵³ A risperidona tem se mostrado eficaz no tratamento a curto e longo prazo de sintomas disruptivos em crianças com inteligência limítrofe ou abaixo da média.⁵⁴ Num estudo recente de Correia Filho e colaboradores,⁴¹ pacientes com TDAH e retardo mental moderado apresentaram resposta maior a uso de risperidona do que de metilfenidato nos sintomas relacionados ao TDAH (especialmente hiperatividade).

Tratamento combinado do TDAH

Existem poucos estudos avaliando o uso combinado de psicofármacos para produzir efeitos sinérgicos ou complementares no tratamento do TDAH. Estudos iniciais têm avaliado o uso concomitante de metilfenidato e risperidona em crianças com TDAH em co-morbidade com retardo mental.⁵⁴ A combinação do MFD e desipramina tem sido empregada em crianças hospitalizadas com TDAH e co-morbidades com resultados promissores.²¹ Tem sido sugerido o uso associado de fluoxetina e estimulantes (MFD) no tratamento do TDAH que tenha como comorbidade sintomas depressivos,⁵⁵ já que os ADTs parecem ser ineficazes nos episódios de depressão maior em crianças e adolescentes. Salienta-se a necessidade de novos estudos prospectivos controlados, que utilizem a combinação destes dois fármacos.

A clonidina associada aos estimulantes parece ser eficaz no manejo de casos em que se verificaram situações de co-morbidades como TDAH e transtorno de conduta e TDAH e transtornos do sono.⁵⁶

De acordo com os achados recém-relatados, é proposto um algoritmo para uma sequência lógica de passos, com base nas evidências disponíveis, para o tratamento do TDAH puro e do TDAH associado às suas principais co-morbidades. Salienta-se que a história individual e a avaliação clínica são soberanas em qualquer decisão terapêutica.

Figura 2 TDAH – Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes com co-morbidades psiquiátricas.

ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM ADULTOS

As regras que norteiam o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade no adulto (TDAHA) são as mesmas utilizadas no tratamento do transtorno na infância e adolescência. Entretanto, muitos dos passos seguidos no algoritmo de adultos e comorbidades bem como sua sequência, são embasados na prática clínica por falta de evidências provenientes de ensaios clínicos bem conduzidos.

Os psicofarmacos geralmente utilizados são os psicoestimulantes e os antidepressivos tricíclicos. Outras drogas também vêm sendo testadas, entre elas: antidepressivos não tricíclicos, anti-hipertensivos, aminoácidos e agentes colinérgicos.

Psicoestimulantes

Os psicoestimulantes são o tratamento clássico em crianças e adultos com TDAH. Diferentemente do que ocorre no tratamento de crianças e adolescentes, onde mais de 250 estudos controlados fundamentam o tratamento com essa classe de

medicamentos, em adultos este número não ultrapassa 11 estudos com uma amostra total em torno de 400 pacientes.^{57,58} Os psicoestimulantes testados em adultos foram o metilfenidato, o metilfenidato de liberação lenta, a pemoline, a dextro-anfetamina e sais compostos de anfetaminas. Até o momento, é comercializado no Brasil apenas o metilfenidato. Parece que a resposta a psicoestimulantes em adultos (na faixa de 25 a 75 %) é menos robusta do que a em crianças (em torno de 70%) e que a resposta acentua-se com o aumento da dose. Nos diferentes estudos as doses utilizadas variam de 0,4 a 1 mg/kg/dia para Metilfenidato e o nível de resposta parece ser dose dependente.⁵⁹⁻⁶⁴ A duração do tratamento nestes estudos varia de 4 a 8 semanas não havendo nenhum estudo controlado no longo prazo, com metilfenidato, em adultos.

Antidepressivos

O uso de antidepressivos no tratamento de TDAH em crianças tem sido uma alternativa aos estimulantes. Em adultos há apenas estudos controlados com: desipramina,⁶⁵ com atomoxetina^{66,67} e com bupropiona.^{68,69} O uso de antidepressivos pode ser útil em pacientes com intolerância a psicoestimulantes ou que apresentem comorbidades como depressão, transtornos de ansiedade ou abuso de substâncias.⁷⁰ É interessante ressaltar, que diferentemente dos psicoestimulantes com efeitos terapêuticos imediatos, os antidepressivos podem demorar até cinco semanas para apresentarem sua resposta terapêutica. Isso implica que se discuta claramente com o paciente sobre o tempo necessário para efeito dessas medicações, ainda mais para quem teve tratamento prévio com metilfenidato.

Outros medicamentos

Os anti-hipertensivos agonistas dos receptores alpha-2-adrenérgicos, clonidina e guanfacina, têm sido descritos como efetivo no tratamento de TDAH em crianças principalmente naquelas que apresentam hiperatividade e alterações de conduta.⁷¹⁻⁷³ Um estudo recente, comparou, em adultos com TDAH a guanfacina contra dextroanfetamina e placebo. A guanfacina apresentou resultados comparáveis com a dextroanfetamina e superioridade quando comparada ao placebo. Neste estudo a fadiga foi o único efeito colateral observado com a guanfacina.⁷⁴

Tratamento do TDAH em adultos sem co-morbidade psiquiátrica

Em pacientes que não apresentam comorbidades a indicação recai sobre o metilfenidato. Esta droga mostra-se efetiva e bem tolerada por adultos com TDAH. Em segundo lugar, os antidepressivos. A atomoxetina, uma droga eficaz (único fármaco aprovado pelo FDA para uso em adultos) no tratamento de adultos, ainda não é comercializada no país, podendo ser importada para seu uso. Até o momento dispomos no Brasil apenas de imipramina, bupropiona e nortriptilina. Elas se mostraram eficazes no tratamento de TDAH em adultos. A desipramina também pode ser importada e utilizada em adultos.

Figura 3 TDAH – Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em adultos sem co-morbidades psiquiátricas.

Tratamento do TDAH em adultos com co-morbidades psiquiátricas

O tratamento de TDAH acompanhada de comorbidades baseia mais no bom senso do que em ensaios clínicos bem conduzidos. Levando-se em conta as comorbidades mais comumente encontradas propomos as seguintes estratégias de tratamento:

TDAH e depressão maior

Se o TDAH é acompanhado de um quadro de Depressão Maior, a bupropiona ou a nortriptilina como monoterapia pode ser o primeiro passo do tratamento. Uma alternativa pode ser a associação de metilfenidato a outro antidepressivo que pode ser a desipramina ou venlafaxina ou ainda um Inibidor da recaptção seletiva de serotonina (IRSS). A atomoxetina, que foi testada inicialmente como antidepressivo na década de 80 com resultados promissores, pode ser utilizada como alternativa.⁴⁶

TDAH e transtorno bipolar

Em adultos com TDAH associado a um Transtorno de Humor Bipolar se faz necessário o tratamento dos sintomas de humor primariamente. Uma vez estabilizado o quadro bipolar, passa-se ao tratamento dos sintomas de TDAH. A pratica comum é de se iniciar com um estabilizador do humor e posteriormente associar metilfenidato ou bupropiona.⁷⁵ Nesses casos é importante não utilizar tricíclicos pelo risco de virada maníaca ou piora da ciclagem.

TDAH e transtorno de ansiedade

No tratamento do TDAH em adultos que ao mesmo tempo apresentem Transtorno de Ansiedade (Pânico, TOC, Ansiedade Generalizada e Fobia Social) dar preferência a um ISRS associado ao metilfenidato. Os benzodiazepínicos de alta potência também

podem ser efetivos associados a metilfenidato. O uso da imipramina pode ser uma opção como monoterapia.

TDAH e transtorno de abuso de substâncias

O tratamento de adultos com TDAH e que ao mesmo tempo apresentam Transtorno de abuso de substâncias apresenta um dilema clínico: devemos ou não usar psicoestimulante nestes pacientes. Não há respostas que se baseiem em evidências em adultos. Existem algumas alternativas de tratamento já testadas. A bupropiona foi utilizada em pacientes com TDAH e dependência a cocaína durante um período de 12 semanas em doses que variavam de 250 a 400 mg/d e comparada com metilfenidato com doses de 40 a 80 mg/d. Ambos os grupos apresentaram respostas semelhantes.

⁷⁶ O uso da venlafaxina em pacientes com TDAH e dependências químicas aparece em um estudo aberto.⁷⁷ Na prática tem se dado preferência ao uso de antidepressivos como primeira escolha. A atomoxetina, a bupropiona, os tricíclicos (nortriptilina e desipramina) e a venlafaxina tem sido utilizadas. O metilfenidato foi testado em um estudo recente de curto prazo sem ter piorado o uso de cocaína.⁷⁸ O metilfenidato tem sido reservado para casos graves ou resistentes ao tratamento com antidepressivos. Esta prática pode ser modificada por estudos de longo prazo com o metilfenidato.

TDAH e transtornos de tiques

A primeira escolha no tratamento do TDAH acompanhado por tiques são os antidepressivos como a atomoxetina, a bupropiona, a nortriptilina, a venlafaxina ou desipramina associadas a um antipsicótico atípico (geralmente a risperidona). A

segunda escolha recai sobre o metilfenidato associado a um antipsicótico como a risperidona.

- 1. Figura 4 TDAH – Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em adultos com co-morbidades psiquiátricas.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olfso A. The Harvard Mental Health Carta. Internet-Healthgate, 1996.
2. Rohde LA, Biederman J, Busnello. ADHD in a School Sample of Brazilian Adolescents. A Study of Prevalence, Comorbidities and Impairments. J Am Acad Child Psychiatry 1999; 6:716-722.
3. Brown T. (2000). Emerging Understanding of Attention-Deficit Disorders and Comorbidities, chapter 1 in Brown T, Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults, Washington DC, American Psychiatric Press, 3-55.
4. Rohde LA. ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41:1131-1133.
5. Correia Filho AG, Rohde LA. Árvore de Decisão Terapêutica do Uso de Psicofármacos no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade e Comorbidades em Crianças. Infanto. Revista de Neuropsiquiatria da Infância e Adolescência 1998; 6(2):83-91.

6. Hechtman L (2000). Subgroups of Adult Outcome of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Chapter 14, in Brown T, Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults, Washington DC, American Psychiatric Press, 437-452.
7. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, Abikoff HB, Elliott G, Hechtman L, Hoza B, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Vitiello B, Wells K, Wigal T. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22(1):60-73.
8. Weinberg WA, Schraufnagel CD, Harper CR, Brumback RA. Algorithms for the treatment of affective illness, primary disorder of vigilance, and task-dependent attention disorders (learning disabilities) in children and adolescents. *J Child Neurol* 1996; 11(3):220-7.
9. Vitiello B. Treatment algorithms in child psychopharmacology research. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7(1):3-8.
10. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Wagner KD, Birmaher B, Geller B, Pliszka SR, Ryan ND, Strober M, Trivedi MH, Toprac MG, Sedillo A, Llana ME, Lopez M, Rush AJ. The Texas Children's Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(11):1442-54.
11. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105(5):1158-70.

12. Pliszka SR, Greenhill LL, Crismon ML, Sedillo A, Carlson C, Conners CK, McCracken JT, Swanson JM, Hughes CW, Llana ME, Lopez M, Toprac MG. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Part II: Tactics. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(7):920-7.
13. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108(4):1033-1044.
14. Greenhill L, Beyer DH, Finkleson J, Shaffer D, Biederman J, Conners CK, Gillberg C, Huss M, Jensen P, Kennedy JL, Klein R, Rapoport J, Sagvolden T, Spencer T, Swanson JM, Volkow N. Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002; 6(Suppl1):S89-100.
15. AACAP. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2 Suppl): 26S-49S
16. Pliszka SR, Lopez M, Crismon ML, Toprac MG, Hughes CW, Emslie GJ, Boemer C. A feasibility study of the children's medication algorithm project (CMAP) algorithm for the treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(3):279-87.
17. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirshe Dirksen SJ, Hatch SJ; COMACS Study Group. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate

- formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004; 13(3 Pt 1):e206-16.
18. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs* 2003; 5(8):545-55.
 19. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108(4):883-92.
 20. Wilens TE, Biederman J, Geist DE. Nortryptiline in treatment of ADHD, a c. review of 58 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:343-349.
 21. Rapport MD. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separated and combined effects on cognitive functions. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(2):333-342.
 22. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright VA. double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention-deficit disorder: III lack of impact of comorbidity and family history factors of clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(1) 199-204.
 23. Singer S. Treatment of ADHD in Tourette's Syndrome: a double-blind placebo controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1994. 95:74-81.
 24. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Millstein R, Polisner DA, Bostic JQ. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention

- deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(3):193-204.
25. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(11):1491-501.
26. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1896-901.
27. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, Potter WZ. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(12):1140-7.
28. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):776-84.
29. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T; Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83.

30. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ; Atomoxetine ADHD Study Group. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 110(6):E75.
31. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, Faraone SV, Rea J, Witcher J, Zervas S. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(3):251-65.
32. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Hardig M, Faraone SV, Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5), 693-695.
33. Casat CD, Pleasants DZ, Van Wyck Fleet J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23(1):120-2.
34. Casat CD, Pleasants DZ, Schroeder DH, Parler DW. Bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2):198-201.
35. Spencer T, Biederman J, Steingard R. Bupropion exacerbates tics in children with attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:211-214.
36. Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, Schumacher E. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(5):649-57.

37. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, Weller RA, Khayrallah M, Ascher J. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(10):1314-21.
38. Albuquerque ML, Ataide LN, Bessa MLP, Rola LS, Trigo MS, Barros VV, Pondé MP. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. *J Bras Psiquiatr* 2004; 53:68-73.
39. Aman MG, Marks RE, Turbot SH. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30:246-256.
40. Aman MG, Buican B, Arnold LE. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(1):29-40.
41. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. In press.
42. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12):1551-9.
43. Hunt RD, Arsten AFT, Asbell MD. An open trial of guanfacine in the treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:50-54.
44. Mohammadi MR, Kashani L, Akhondzadeh S, Izadian ES, Ohadinia S. Efficacy of theophylline compared to methylphenidate for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a pilot double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(2):139-44.

45. Biederman J, Lopez F, Earl CQ, Swanson JM, Boellner S. Modafinil Improves ADHD Symptoms in Children. Child and Adolescent Program of the 43rd Annual National Institute of Mental Health (NIMH) New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, Florida, May 27–30, 2003.
46. Chouinard G, Annable L, Bradwejn J. An early phase II clinical trial of tomoxetine (LY139603) in the treatment of newly admitted depressed patients. *Psychopharmacology* 1984; 83(1):126-8.
47. Allen AJ. Atomoxetine for ADHD. Presented at the Eli-Lilly: Latin America Regional ADHD Conference in Mexico, 2003.
48. Pavuluri MN, Naylor MW, Janicak PG. Recognition and treatment of pediatric bipolar disorder. *Contemporary Psychiatry* 2002; 1:1-10.
49. Spencer T, Biederman J, Kerman K. Desipramine in the treatment of children with tic disorder or Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:354-360.
50. The Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58:526-537.
51. Sverd J, Gadow K, Nolan E. Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: I. Clinical evaluations. *Adv Neurol* 1992; 58:271.
52. Newcorn J. ADHD and Comorbidity: Descriptive, Psychopathology, Assessment, Treatment. ADHD Global Meeting Conference. New York, 2004 (sponsored by Ely Lilly).
53. Pearson DA, Santos CW, Roache JD, Casat CD, Loveland KA, Lachar D, Lane DM, Faria LP, Cleveland LA. Treatment effects of methylphenidate on behavioral

- adjustment in children with mental retardation and ADHD. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(2):209-216.
54. Findling RL, Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, The Risperidone Disruptive Behavior Study Group. A long-term open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and subaverage IQ. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161:677-84.
55. Gammon GD, Brown TE. Fluoxetine and Methylphenidate in combination of ADHD and comorbid depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychopharmacol* 1993; 3:1-10.
56. Wilens TE, Spencer T, Biederman J, Wozniak J, Connor D. Combined pharmacotherapy: an emerging trend in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(1):110-2.
57. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002; 5(4):189-198.
58. Adler LA. New approaches for treating ADHD: The Whole-life perspective. American Psychiatric Association. Annual Meeting, 2002.
59. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1453-1460.
60. Mattes JA, Boswel L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1059-1063.
61. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR. Attention deficit disorder ("minimal brain dysfunction") in adults: A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:449-456.

62. Gualtieri CT, Hicks RE, Patrick K, Schroeder SR, Breese GR. Clinical correlates of methylphenidate blood levels. *Therapeutic Drug Monitor* 1984; 6(4):379-392.
63. Spencer T, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Ablon S, Lapey K. A double blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood onset attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:434-443.
64. Iaboni F, Bouffard R, Minde K. The efficacy of methylphenidate in treating adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Scientific Proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Philadelphia, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1996.
65. Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Waeburton R, Schleifer D, Harding M, Linehan C, Geller D. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9):1147-1153.
66. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, Faraone SV, Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):693-695.
67. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; 15;53(2):112-120.
68. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13(3):129-34.

69. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):282-8.
70. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2002; 21(2):1-16.
71. Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985; 24(5):617-629.
72. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr* 2000; 39(1):15-25.
73. Scahill L, Chapell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, Arnsten AF, Cohen DJ, Leckman JF. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(7):1067-1074.
74. Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2):223-228.
75. Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, Hammerness P, Goldman S, Brown S, Biederman J. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54(1):9-16.

76. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2002; 21(2):1-16.
77. Upadhyaya HP, Brady KT, Sethuraman G, Sonne SC, Malcolm R. Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(1):116-8.
78. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10(3):286-94.

Fig. 1. TDAH - Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes sem comorbidades psiquiátricas

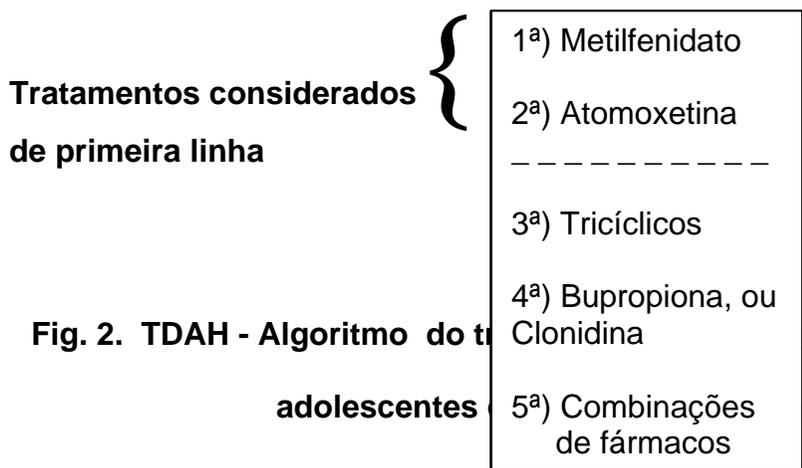
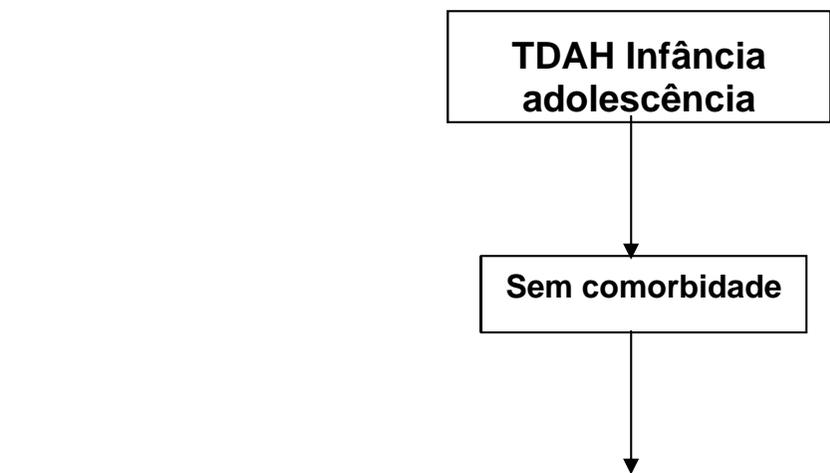
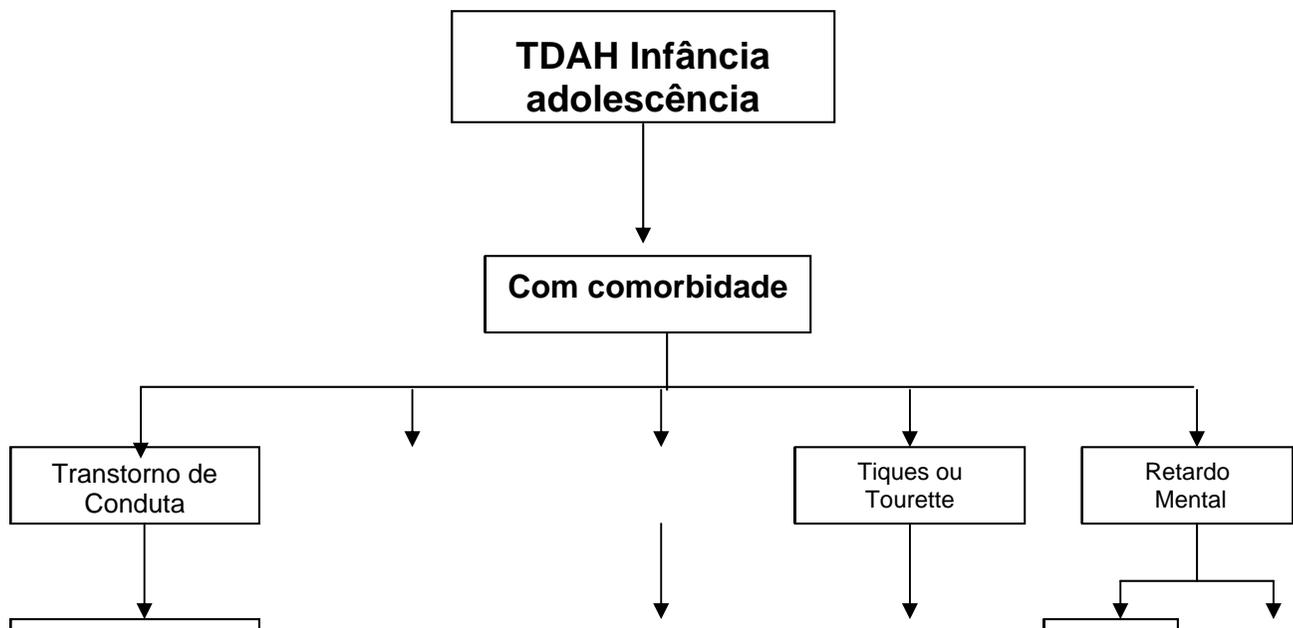


Fig. 2. TDAH - Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes com comorbidades psiquiátricas



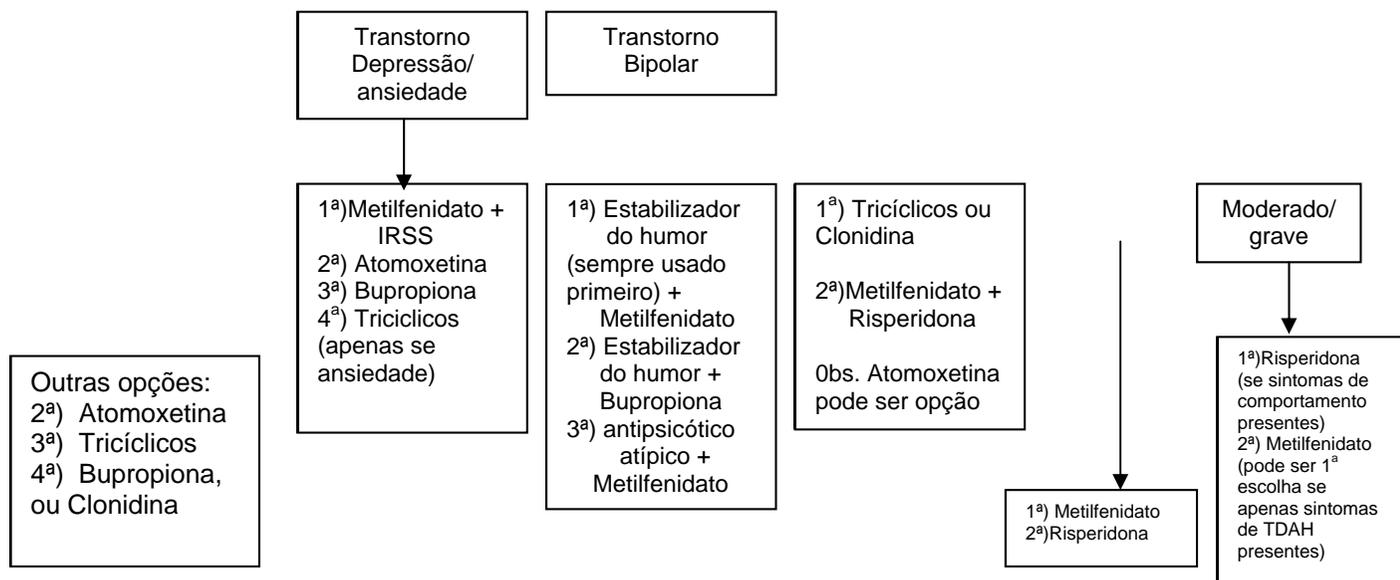
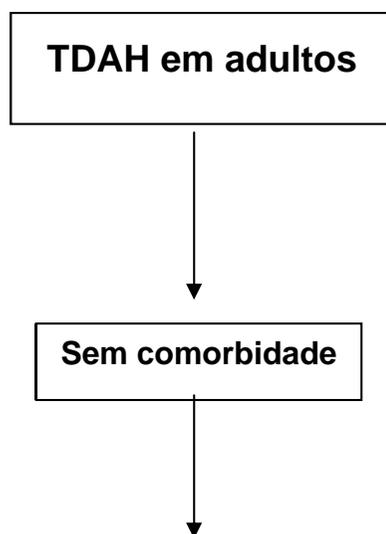
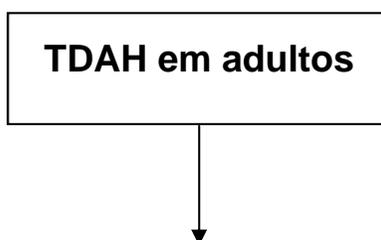


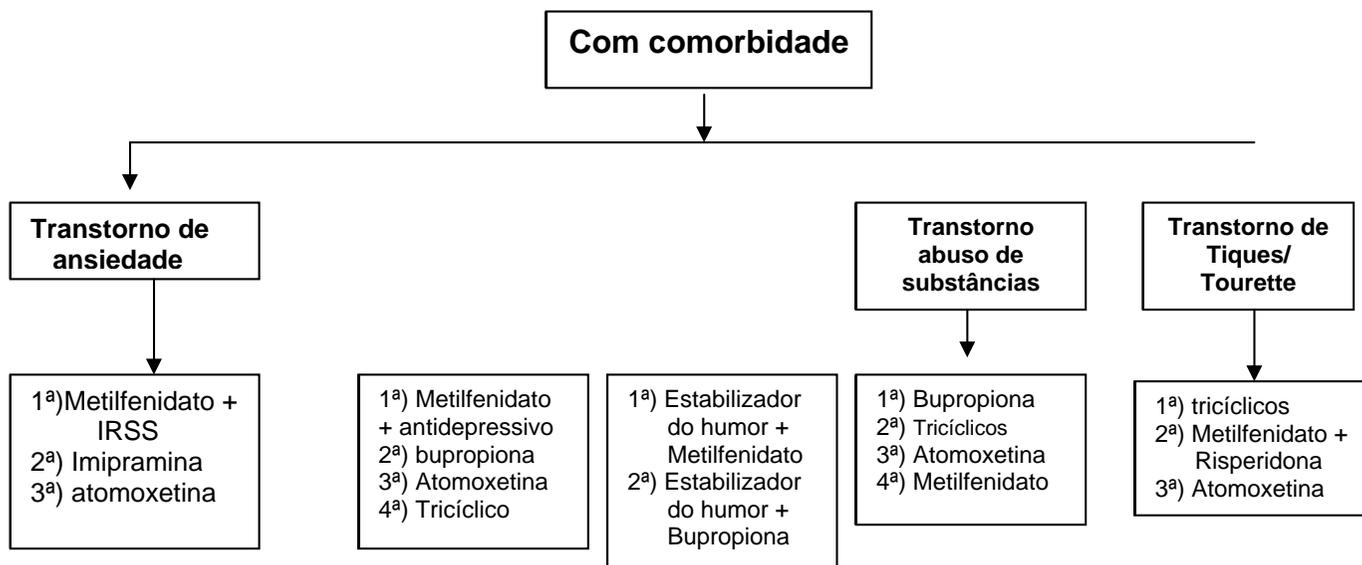
Fig. 3. TDAH - Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em adultos sem comorbidades psiquiátricas



- 1ª) Metilfenidato
- 2ª) Atomoxetina
- 3ª) Tricíclicos
- 4ª) Bupropiona
- 5ª) Combinações de fármacos

Fig. 4. TDAH - Algoritmo do tratamento farmacológico do TDAH em adultos com comorbidades psiquiátricas





This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.