

PROTOCOLO DE ESTUDO

CARACTERIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA PARA A PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

Índice

Título.....	2
Equipa de investigação.....	2
Pertinência do Estudo.....	2
Resumo.....	3
Introdução.....	4
Objetivos.....	6
Metodologia.....	7
Resultados esperados.....	8
Limitações do estudo.....	9
Perspetivas futuras.....	9
Bibliografia.....	10



"I might suggest Ritalin."

Título

Caracterização da Terapêutica para a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção em Portugal

Equipa de investigação

Centro Centro de Apoio ao Desenvolvimento Infantil (CADin):

Ricardo Lopes

Pedro Cabral

Carolina Viana

Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém (UFS):

Ana Tereza Moreira Neres

Sónia Rute Pons dos Santos Pinheiro

Professora Doutora Maria Augusta Soares

Orientadoras:

Professora Doutora Ana Paula Martins

Professora Doutora Maria Augusta Soares

Pertinência do Estudo

A Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém (UFS) apresenta no seu conjunto de atribuições, a componente de investigação, cujo cumprimento pode e deve ser exercido, nomeadamente, através de estudos do perfil da terapêutica, sua efetividade e segurança em determinada população, monitorização intensiva e através do tratamento de dados relativos aos casos de reação adversa ocorridos em território português. Esta valência de caráter científico constitui, inequivocamente, veículo fundamental no crescimento e aprendizagem das Instituições envolvidas, bem como na adoção de uma postura mais proactiva na Farmacovigilância, muito desejada atualmente a nível europeu.

Esta tipologia de estudo permite ainda uma estreita colaboração interinstitucional entre as entidades, INFARMED, UFS/FFUL e outras instituições, como o CADin e ARS.

Finalmente, a pertinência do tema, pelo seu impacto ao nível da monitorização da segurança dos medicamentos utilizados em crianças com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), da garantia da saúde pública e da economia, bem como, a lacuna de informação nesta área, argumentam a favor da necessidade de aprofundar o conhecimento através da análise dos dados de reações adversas associadas aos medicamentos estimulantes do SNC utilizados no tratamento da PHDA.

Resumo

Introdução

A PHDA é a perturbação de desenvolvimento mais diagnosticada na infância, afetando crianças em idade escolar podendo estender-se à idade adulta. Esta perturbação caracteriza-se por um padrão persistente de falta de atenção e/ou impulsividade (hiperatividade) e tem implicações negativas no desenvolvimento individual afetando a capacidade de relacionamento familiar e social (escolar e/ou laboral).

O tratamento deste distúrbio pode estar associado a um impacto económico importante nos sistemas de saúde e familiares, por se tratar de uma doença crónica para a qual a criança/família afetada necessita de apoio psicológico, educacional e ainda tratamento farmacológico, em algumas situações.

Os estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) são os medicamentos de escolha no tratamento do PHDA há mais de 60 anos, mas como todo fármaco, estes medicamentos não estão isentos de riscos associados, levando em consideração a população alvo vulnerável (crianças e adolescentes), para a qual existe pouca informação de segurança e pouca informação sobre os impactos negativos que a exposição crónica a estes medicamentos possa causar a longo prazo.

A notificação espontânea (NE) de reações adversas que acometem crianças e jovens é ainda mais baixa que os índices espectáveis de notificações na população geral, e por isto, a necessidade de conhecer-se o perfil de segurança dos medicamentos aprovados para o tratamento de PHDA é de extrema importância para assegurar a proteção da saúde desta população.

Objetivos

Caracterização da terapêutica utilizada no défice de atenção em Portugal em crianças e jovens, sua efetividade e segurança. Caracterização das implicações da PHDA na vida familiar e social; das alterações observadas pelo efeito da medicação; do tipo de medicação utilizada e segurança da terapêutica para o défice de atenção através da caracterização do perfil das NE associadas a medicamentos utilizados no tratamento da PHDA em Portugal.

Metodologia

O estudo compreende duas fases: a primeira fase do estudo é prospetiva, descritiva, baseado na resposta a questionários *online* de autopreenchimento efetuadas pelos cuidadores da criança/jovem. A segunda fase é retrospectiva, observacional descritiva com orientação transversal, realizada através da análise da informação recolhida de notificações espontâneas de reações adversas enviadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, no período de 2006 a 2015.

Introdução

Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA)

A PHDA caracteriza-se por um padrão persistente de falta de atenção e/ou impulsividade/hiperatividade pode ter implicações negativas no desenvolvimento individual,⁽¹⁾ podendo interferir significativamente a nível social, emocional e cognitivo.⁽²⁾ A Associação Americana de Psiquiatria em 2013, na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V), atualizou a definição da perturbação, que passou a abranger também os adultos.

Esta perturbação tem sido considerada a afeição infantil mais pesquisada e tratada na última década devido à sua prevalência elevada, juntamente com o impacto negativo, presença frequente de co morbilidades e à sua natureza crónica.⁽²⁾ O número de crianças diagnosticadas com PHDA cresceu 24% de 2001 a 2010, segundo o estudo feito por Getahun *et al.* em 2013.⁽³⁾

Segundo vários investigadores, a prevalência da PHDA é difícil de ser determinada em populações específicas devido às diferenças nos critérios de diagnóstico e a diferenças no acesso aos serviços de saúde.⁽⁴⁾ É tida como a perturbação de desenvolvimento mais diagnosticada na infância nos Estados Unidos da América (EUA), alguns estudos estimam que a doença atinja de 5 a 9% das crianças entre 5 a 12 anos, semelhante à estimativa da prevalência mundial que é de 5,29%.^(4, 5) Em cerca de um terço destes casos a doença persiste até à idade adulta, com uma estimativa de prevalência de 4,4% nos adultos.⁽⁶⁾

Tratamento da PHDA

Os estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) têm sido os medicamentos de escolha no tratamento da PHDA há mais de 60 anos. O efeito destes fármacos foi testado inicialmente pelo psiquiatra americano Leon Eisenberg, responsável pela condução do primeiro estudo que avaliou o uso de estimulantes no tratamento de PHDA.⁽⁷⁾ Segundo estimativas, cerca de 75-80% das crianças com este distúrbio apresentam benefícios pelo uso de estimulantes do SNC.⁽⁴⁾

Os benefícios da terapêutica farmacológica mantêm-se geralmente durante alguns anos e a maior parte das crianças sofre recaída quando a terapia é interrompida.^(2, 8) O benefício potencial do uso de estimulantes do SNC por curtos períodos deve levar em consideração as suas limitações e os riscos de efeitos adversos, principalmente em crianças da pré-escola.^(9, 10) Conhecem-se elevadas taxas de abandono da terapêutica farmacológica, que variam de 13% a 64%, especialmente nos estimulantes de ação imediata.⁽¹¹⁾ Estes inconvenientes, associados a terapêutica farmacológica justificam a

importância da implementação de intervenções psicossociais que incluam o treino dos familiares e professores em técnicas de gestão de comportamento e técnicas cognitivas de comportamento.^(2, 12)

Como todo o fármaco, os estimulantes do SNC não estão isentos de riscos pelo que, durante o tratamento farmacológico, a criança ou jovem deve ser cuidadosamente monitorizado pelos familiares, profissionais de saúde e professores. Principalmente nos casos de uso prolongado, em que alguns efeitos adversos podem influenciar negativamente o desenvolvimento destas crianças (a perda de peso, a falta de apetite e a dificuldade em adormecer). Considerando tratar-se de uma população vulnerável, para a qual existe pouca informação de segurança e pouca informação sobre os impactos negativos que a exposição crónica a estes medicamentos pode causar a longo prazo, as questões de segurança devem ser continuamente monitorizadas, estudadas e notificadas à autoridade do medicamento.

Reações adversas a medicamentos utilizados em psiquiatria

O número de notificações de reações adversas que afetam as crianças/jovens é ainda mais reduzido que os índices espectáveis na população geral. Este facto pode estar relacionado à utilização de medicamentos fora das indicações terapêuticas determinadas pelo titular de autorização do medicamento no mercado (*uso off-label*), muito comum nesta faixa etária, e que, por si mesmo, parece estar associado a um aumento da incidência de RAM nesta população. Segundo os dados de prescrição no Reino Unido, cerca de 120.000 a 880.000 crianças experienciam anualmente, pelo menos uma reação adversa, contudo, destas reações apenas 2.000 casos anuais chegam a ser notificados ao Sistema de Farmacovigilância.⁽¹³⁾

Em um estudo escocês, foi verificado que as RAM são responsáveis por cerca de 1,5 a 2,1% das admissões hospitalares pediátricas, afetam 2,6 a 9,3% das crianças hospitalizadas e 1,5 a 11,1% das crianças em ambulatório. Segundo os dados de prescrição no Reino Unido, cerca de 120.000 a 880.000 crianças experienciam anualmente, pelo menos uma reação adversa, contudo, destas reações apenas 2.000 casos anuais chegam a ser notificados ao Sistema de Farmacovigilância.⁽¹³⁾

Justificação do estudo

Uma vez que o perfil da terapêutica, sua efetividade e segurança associado ao tratamento da PHDA em Portugal é desconhecido e, considerando o aumento do consumo dos fármacos para tratar esta perturbação, e do aumento da preocupação por parte dos profissionais de saúde, docentes e familiares, o conhecimento da situação existente em Portugal é de extrema importância.

Objetivos

Gerais

Caracterização do défice de atenção em Portugal em crianças e jovens relativamente à sua terapêutica, sua efetividade e segurança.

Específicos

1º fase:

- ♦ Caracterização das crianças e jovens submetidos a tratamento para PHDA;
- ♦ Caracterização das implicações na vida familiar e social de crianças e jovens com défice de atenção;
- ♦ Caracterização das alterações observadas em crianças e jovens que conduziram à prescrição de terapêutica para o défice de atenção;
- ♦ Caracterização dos fármacos utilizados na PHDA;
- ♦ Caracterização das alterações observadas em crianças e jovens quando submetidos à terapêutica para o défice de atenção;
- ♦ Caracterização da segurança da terapêutica para o défice de atenção.

2ª fase:

- ♦ Caracterização do perfil das notificações espontâneas associadas a medicamentos utilizados no tratamento da PHDA em Portugal entre 2006 e 2015.

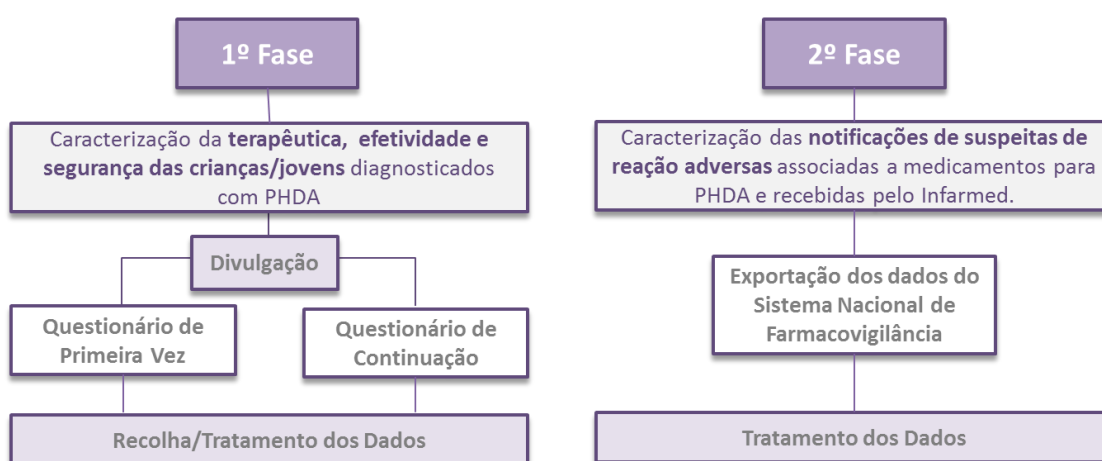


Figura 1: Desenho do Estudo da Caracterização da Terapêutica para a Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção em Portugal

Metodologia

Primeira fase do estudo

Estudo prospetivo, descritivo, baseado na resposta a questionários *online* de autopreenchimento efetuadas pelos cuidadores da criança/jovem.

Divulgação

Através dos sites da UFS e do Cadin, em Fóruns sobre PHDA e por *email* às farmácias comunitárias, ARS e hospitais pediátricos a nível nacional.

A cada instituição de saúde é solicitado que convide a participar no estudo os utentes com receita de medicamentos para o tratamento da PHDA.

O profissional de saúde entrega um pequeno folheto com uma breve explicação do estudo e os *links* para os sites da UFS e Cadin, onde os utentes têm acesso aos questionários *online*, a um *guia de preenchimento dos questionários* e a um *protocolo do estudo, simplificado*.

O convite às farmácias, centros de saúde e outras instituições é dirigido por *email*, juntamente com o Protocolo de Estudo, os *links* dos 2 Questionários, *Guia preenchimento dos questionários*, os *folhetos para serem fornecidos aos cuidadores e cartazes para divulgação*. Ao fim de 2 semanas enviar-se-á novo convite através de *email* igual ao primeiro, lembrando a participação.

O período de tempo para recrutamento e preenchimento dos questionários *online* é de 5 meses.

Recolha dos dados

Efetuada através da resposta a questionários *online* de autopreenchimento pelo cuidador da criança/jovem diagnosticada e medicada para PHDA, no período de 4 meses (01 de Outubro de 2017 a 28 de Fevereiro de 2018).

Foram desenvolvidos **2 questionários**, um destinado a doentes que tomam a medicação pela primeira vez e outro para os que fazem o tratamento da PHDA já há um tempo (terapêutica crónica).

Os questionários são estruturados, constituídos por **5 partes** referente aos dados demográficos do doente, dados sobre a medicação, sobre a escola, situação clínica/comportamental e a 5ª parte refere-se a dados sobre outros medicamentos e RAM.

Tratamento dos dados

Os dados são importados para uma base de dados do Google Docs e transportados a uma base de Excel.

A análise estatística descritiva através de cálculos de proporções, frequências absolutas e relativas, nível de significância de 5 % ($p < 0,05$ e IC 95%) utilizando os programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21 e EPI Info™ versão 7.

Segunda fase do estudo

A segunda parte do estudo, observacional descritivo, retrospectivo com orientação transversal.

Recolha e tratamento dos dados

Os dados são provenientes da base de dados do Infarmed relativos às suspeitas de reações adversas a medicamentos indicados no tratamento da PHDA no período de 2006 a 2015. A informação relativa aos dados de segurança/notificação espontânea (NE) de reações secundárias a medicamentos para PHDA são exportadas para um ficheiro Excel pelos serviços competentes do INFARMED e tratadas pela equipa de investigação do estudo para posterior análise de dados.

Mediante a utilização do software EPI Info™ versão 7 e SPSS versão 21 é realizada uma análise descritiva através do cálculo de proporções, frequências absolutas e relativas, nível de significância de 5 % ($p < 0,05$ e IC 95%).

Resultados esperados

Identificar e caracterizar o tratamento de PHDA em Portugal, bem como detetar o perfil de notificações espontâneas associadas ao tratamento deste distúrbio de Portugal.

Limitações do estudo

1º Fase:

Este estudo apresenta como principal limitação o possível constrangimento dos familiares em responderem a questões associadas às doenças psiquiátricas, a literacia geral e em saúde dos cuidadores. Apesar de convidadas a motivar a resposta aos questionários pelos cuidadores das crianças/jovens não existe conhecimento da taxa de adesão das estruturas de saúde/farmácias comunitárias, nem dos cuidadores informados do estudo.

2ª Fase:

A subnotificação de reações adversas a medicamentos.

Perspetivas futuras

Desenvolver mais estudos neste âmbito, que permitam:

- ♦ Contribuir para a possível criação de *guidelines* específicas para o tratamento da PHDA;
- ♦ Contribuir para a caracterização do conhecimento dos profissionais de saúde, utentes e escolas relativo às vantagens e desvantagens do tratamento farmacológico (efetividade e segurança dos medicamentos para PHDA);
- ♦ Conhecer as abordagens não farmacológicas nas crianças/jovens diagnosticadas com PHDA, bem como as suas reais limitações e vantagens;
- ♦ Sensibilização dos profissionais de saúde e cidadãos à notificação espontânea de RAM.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Amado L, Jarque S, Ceccato R. Differential impact of a multimodal versus pharmacological therapy on the core symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood. *Res Dev Disabil.* 2016;59:93-104.
3. Getahun D, Jacobsen SJ, Fassett MJ, Chen W, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatr.* 2013;167(3):282-8.
4. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(3):192-206.
5. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-8.
6. Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. *Jama.* 2016;315(18):1997-2008.
7. Kleinman A, Beardslee W, Brandt A, Earls F, Alvin. P. Leon Eisenberg: Office for Faculty Affairs at Harvard Medical School; 2010 [Available from: <http://www.fa.hms.harvard.edu/about-our-faculty/memorial-minutes/e/leon-eisenberg/>].
8. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, Weiss G, Fleiss K, Etcovitch J, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(7):802-11.
9. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(5):559-67.
10. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(8):1015-27.
11. Adler LD, Nierenberg AA. Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgrad Med.* 2010;122(1):184-91.
12. Fabiano GA, Pelham WE, Jr., Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(2):129-40.
13. Tobaiqy M, Stewart D, Helms PJ, Bond C, Lee AJ, Bateman N, et al. A pilot study to evaluate a community pharmacy-based monitoring system to identify adverse drug reactions associated with paediatric medicines use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):627-32.