

Eficácia da clonidina no tratamento de TDAH: revisão sistemática

The effectiveness of clonidine in the treatment of ADHD: A systematic review

Stella Carvalho Moreno das Neves¹, Bruna Martins Liberali¹

¹Universidade Anhembi Morumbi, Medicina - São Paulo - São Paulo - Brasil.

Palavras-chave:

Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Tratamento farmacológico; Eficácia; Clonidina; Terapia Combinada.

Keywords:

Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Drug Therapy; Efficacy; Clonidine; Combined Modality Therapy.

Resumo

Introdução: O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que ocorre na infância, e tem como primeira linha de tratamento o uso de psicoestimulantes. No entanto, existem outras opções terapêuticas para pacientes que não respondem bem aos estimulantes, e a clonidina é uma delas. **Objetivo:** Apresentar uma síntese atualizada do conhecimento disponível sobre o uso da clonidina em crianças e adolescentes de 5-17 anos, comparando sua eficácia com placebo, estimulantes, e seu uso em combinação com estimulantes. **Fontes de dados:** Foi realizada pesquisa de literatura em bases de dados eletrônicas PubMed, Medline e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Síntese dos dados:** A CLON-XR (clonidina de liberação prolongada) quando comparada ao placebo reduziu significativamente os sintomas de TDAH, gerando melhor desempenho que o placebo, com melhora da linha de base no escore total de TDAH-RS-IV. A clonidina se mostrou relativamente eficaz e bem tolerada, mais eficaz que a associação CLON-XR + metilfenidato para redução dos sintomas; entretanto, o metilfenidato é uma melhor opção em monoterapia. A associação CLON-XR + estimulante em pacientes que faziam tratamento prévio com estimulante obteve melhora significativamente maior da linha de base. **Conclusões:** A clonidina é relativamente segura e bem tolerada quando em monoterapia para tratamento de TDAH, porém o metilfenidato é uma opção com maior efetividade. Em casos de resposta parcial ao tratamento com estimulantes, a associação da clonidina ao estimulante previamente utilizado é benéfica, podendo reduzir significativamente os sintomas.

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that shows its first signs during childhood. Methylphenidate is a psychostimulant medication that is primarily used to treat ADHD. However, in patients who respond inadequately to stimulants, other therapeutic options are available, e.g. clonidine. **Objective:** To present a description of the available knowledge on the use of clonidine in children and teenagers aged 5-17 years. This review summarizes the literature on the effectiveness of clonidine compared to either placebo, stimulants, or clonidine in combination with stimulants. **Data sources:** A literature search was conducted in the following electronic databases; PubMed, Medline and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). **Summary of the findings:** Slow release clonidine (CLON-XR) was shown to reduce ADHD symptoms, improving the ADHD-RS-IV total score when compared to placebo. Further, CLON-XR proved to be relatively effective and well tolerated, more so than CLON-XR + methylphenidate combined. However, methylphenidate was shown to be more appropriate for monotherapy. In patients who responded inadequately to stimulants alone, CLON-XR + stimulant combined were shown to improve the baseline response. **Conclusions:** When treating ADHD with a monotherapy approach, methylphenidate is a better option when compared to clonidine. Moreover, combining clonidine and methylphenidate benefits patients who previously responded inadequately to stimulants.

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é caracterizado como um distúrbio do neurodesenvolvimento que se inicia na infância, consistindo em um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento. De acordo com o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-V),¹ para que o diagnóstico seja feito, é necessário que haja seis ou mais sintomas de desatenção e/ou seis ou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade. Tais sintomas devem persistir por pelo menos seis meses em um grau que seja inconsistente com o nível do desenvolvimento e tenha impacto negativo nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais¹.

As manifestações do transtorno devem estar presentes em dois ou mais ambientes (ex.: em casa, na escola, com amigos ou parentes), não sendo explicadas por outros transtornos mentais. A maior parte dos sintomas aparecem antes dos 12 anos de idade, no entanto, não há idade de início especificada.¹ As crianças com TDAH são comumente descritas como desligadas, aborrecidas e desmotivadas, sem força de vontade, desorganizadas e bagunceiras.² São crianças agitadas, como se estivessem a “mil por hora”, gostam de fazer coisas fora de hora e são barulhentas.³

Dessa forma, por apresentarem esse quadro de desorganização, falta de compreensão, entre outros sintomas, podem apresentar um pior desempenho escolar e até mesmo insucesso no campo profissional. Além disso, podem apresentar maior probabilidade de desemprego e transtorno da personalidade antissocial

Tabela 1: Sintomas de desatenção e de hiperatividade/impulsividade¹

Sintomas de desatenção
1. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades.
2. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas.
3. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente.
4. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho.
5. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.
6. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado.
7. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades.
8. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos.
9. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas.
Sintomas de hiperatividade / impulsividade
1. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
2. Frequentemente levante da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado.
3. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado.
4. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
5. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”.
6. Frequentemente fala demais.
7. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída.
8. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez.
9. Frequentemente interrompe ou se intromete.

na vida adulta que pode desencadear outros transtornos, como por exemplo, o transtorno por uso de substâncias. Por isso, é de extrema importância que o tratamento seja realizado de forma adequada e individualizada para que os sintomas não prejudiquem o desenvolvimento e a qualidade de vida das crianças com TDAH.¹

De acordo com a Associação Brasileira de Déficit de Atenção,⁴ o tratamento atual do TDAH no Brasil consiste em métodos não farmacológicos (psicoterapia individual, principalmente terapia cognitivo-comportamental) em associação com métodos farmacológicos. O ideal é que se inicie a terapia comportamental antes mesmo da introdução dos fármacos, para que, com a administração dos medicamentos, a terapia seja ainda mais efetiva.^{5,6,7} Dentre os métodos farmacológicos, estimulantes como metilfenidato e lis-dexanfetamina são a primeira escolha, sendo a clonidina apenas indicada caso haja falha de outras opções terapêuticas, como tentativa de outro estimulante, atomoxetina e anti-depressivos.

Entretanto, cerca de 15% dos pacientes não apresentam melhora significativa dos sintomas com os medicamentos de primeira escolha,⁸ sendo necessário ir associando ou substituindo as medicações até que se encontre a melhor opção terapêutica para cada paciente. A atomoxetina (ainda não disponível no Brasil) é eficaz na redução dos sintomas, principalmente em pacientes com transtornos depressivos associados, enquanto que imipramina, nortriptilina, bupropiona e clonidina são mais utilizados para tratar comorbidades em pacientes com TDAH, como ansiedade, tiques nervosos, agressividade e depressão.⁹

Estudos realizados nos Estados Unidos sugerem o uso da clonidina como uma opção bem tolerada,^{8,10-18} além de possuir grande potencial para o tratamento do TDAH em jovens;^{8,10-16} no Brasil, entretanto, a clonidina ainda permanece como sexta escolha medicamentosa.

A clonidina é um agonista alfa2-adrenérgico de ação central que diminui a exocitose de noradrenalina na fenda sináptica, tanto no sistema nervoso central como no periférico, prescrita para controle da hipertensão arterial,¹⁹ porém aprovada pelo U.S Food and Drug Administration no tratamento de TDAH em sua forma de liberação prolongada (CLON-XR).^{10,20} Possui efeitos sistêmicos como hipotensão arterial, bradicardia e sedação, e possíveis efeitos colaterais, como cansaço, sonolência, tosse, coriza, pesadelos, mudança de humor.²¹ No tratamento de TDAH, é usada em monoterapia ou como terapia adjuvante a

medicamentos estimulantes, sendo aprovada para crianças de 6-17 anos com TDAH, duas vezes por dia na dose de 0,1 a 0,4 mg/dia.²¹

É importante ressaltar que a prevalência do TDAH no Brasil é de 17,1% em crianças de 6-12 anos²² e, segundo a ANVISA,⁹ acima de 5% das crianças em idade escolar terão TDAH, sendo provável que aproximadamente uma em cada criança na sala de aula possa ser afetada. Diante da importante prevalência do distúrbio junto à resposta parcial que grande parte dos pacientes apresentam ao uso de estimulantes, torna-se necessário pesquisar opções terapêuticas mais eficazes para que se obtenha melhores resultados no tratamento do TDAH.

Esta revisão tem como objetivo apresentar uma síntese atualizada do conhecimento disponível sobre o uso da clonidina em pacientes com TDAH, comparando sua eficácia com placebo, estimulantes, e seu uso em combinação com estimulantes. Caso sua eficácia seja relevante, deve-se considerar ampliar estudos sobre o fármaco e seu uso no Brasil.

MÉTODOS

Realizou-se pesquisa de literatura em bases de dados eletrônicas buscando por artigos que avaliaram a eficácia da clonidina no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes de 5-17 anos. A pesquisa foi efetuada sem restrição de data e linguagem em agosto de 2019, e as bases utilizadas foram PubMed, Medline e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), onde foram encontrados 1.558 artigos. Foi realizada ainda uma busca manual que encontrou 30 artigos. Inicialmente foram identificados 1.588 artigos no total, e após a exclusão dos artigos duplicados e a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados cinco artigos para serem incluídos na revisão.

Os termos pesquisados nas três bases de dados foram *"adhd clonidine"*, *"adhd clonidine mph"*, *"adhd methylphenidrate"*, *"adhd clonidine amphetamine"*. Foram encontrados 581 artigos no Pubmed, 457 no Medline, e 520 artigos no LILACS. Os artigos duplicados foram excluídos, restando 423 artigos; a partir daí, os critérios de exclusão e inclusão foram sendo aplicados, de modo que ao final da seleção, cinco artigos foram incluídos na revisão.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, disponíveis na íntegra, em inglês ou português,

envolvendo crianças de 5-17 anos, de ambos os sexos, com TDAH, que foram expostas a clonidina e/ou clonidina + estimulante, comparado ao uso do estimulante e/ou estimulante + clonidina e/ou placebo, sendo os estimulantes metilfenidato e anfetamina. Os critérios de exclusão foram: revisões sistemáticas; meta-análises; revisões de prontuário; estudos de caso; estudos retrospectivos; estudos envolvendo questionários; *overview* de revisões sistemáticas; pesquisas em animais; estudos envolvendo comorbidades além do TDAH, estudos envolvendo síndrome de Tourette.

Após a seleção dos artigos, um roteiro de análise foi elaborado, destacando-se: autoria, país, ano de publicação, amostra, grupos e duração do estudo, escalas utilizadas para avaliação das amostras e resultados mais importantes.

A partir dos grupos avaliados em cada estudo, os artigos foram agrupados em cinco categorias: a) clonidina x placebo; b) clonidina x metilfenidato; c) clonidina + estimulante x placebo + estimulante; d) clonidina x clonidina + metilfenidato; e e) metilfenidato x clonidina + metilfenidato.

RESULTADOS

Foram analisados cinco artigos, dos quais todos foram realizados nos Estados Unidos da América, escritos em inglês, sendo o artigo mais antigo de 2008, e os mais recentes de 2011. Os cinco artigos são ensaios clínicos randomizados, e a idade dos pacientes envolvidos nos estudos variou entre 6-17 anos.

A **tabela 2** sumariza os dados dos artigos selecionados, destacando-se: autoria, país, ano de publicação, amostra, grupos e duração do estudo, escalas utilizadas para avaliação das amostras e resultados mais importantes.

A partir da **tabela 2**, os estudos foram analisados em cinco categorias: a) clonidina x placebo; b) clonidina x metilfenidato; c) clonidina + estimulante x placebo + estimulante; d) clonidina x clonidina + metilfenidato; e e) metilfenidato x clonidina + metilfenidato.

a) Clonidina x placebo

A clonidina, quando comparada ao placebo no tratamento de TDAH, se mostrou uma boa opção terapêutica, com melhora significativa dos sintomas tanto de desatenção quanto hiperatividade/impulsividade nas populações pediátricas avaliadas.^{8,11,13,23} Nos estudos de Nguyen M *et al.*²³ e

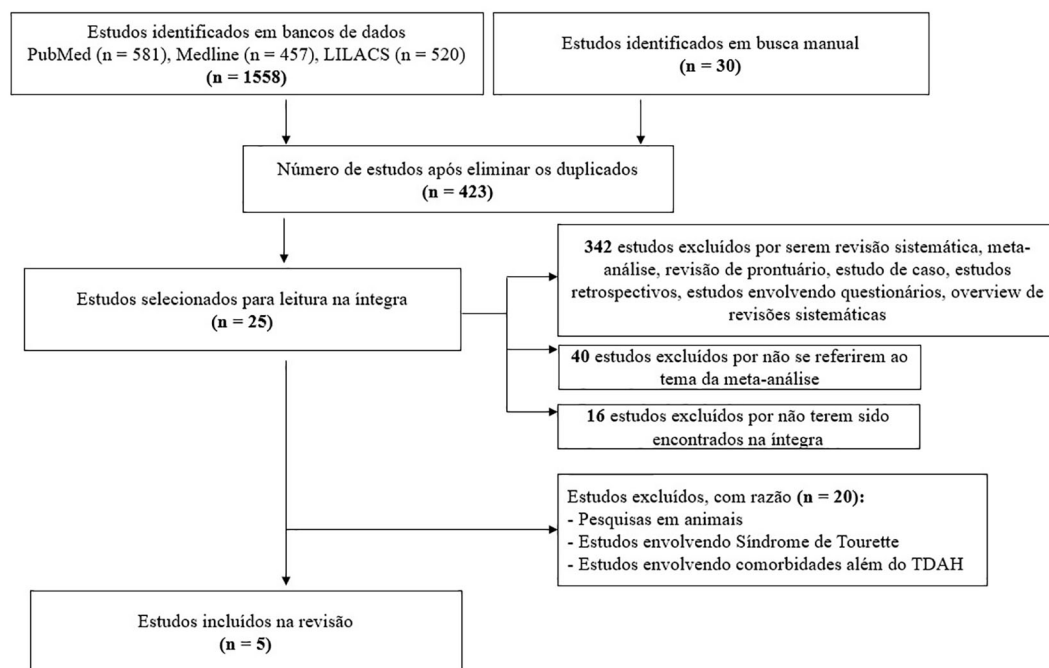
de Jain R *et al.*,⁸ os grupos expostos a CLON-XR 0,2 mg e CLON-XR 0,4 mg apresentaram melhora da linha de base do escore total ADHD-RS-IV até a semana 5 significativamente maior do que no grupo placebo ($p = 0,0001$), assim como em suas subescalas desatenção e hiperatividade/impulsividade. Entretanto, o estudo de Jain R *et al.*⁸ mostrou que a CLON-XR 0,4 mg obteve melhores resultados que a CLON-XR 0,2 mg quanto às pontuações nas subescalas do ADHD-RS-IV na semana 5 *versus* linha de base, em que a pontuação da subescala de desatenção foi de 7,7 para ambos os grupos CLON-XR *versus* 3,4 no grupo placebo, enquanto que a pontuação da subescala hiperatividade/impulsividade foi de 4,1 no grupo placebo, 7,9 no grupo CLON-XR 0,2 mg/dia, e 8,8 no grupo CLON-XR 0,4 mg/dia ($p = 0,012$).

O estudo de Cannon M *et al.*,¹³ que dividiu a amostra de 122 pacientes em quatro grupos (clonidina x metilfenidato x clonidina + metilfenidato x placebo) não obteve testes estatísticos significativos ao comparar as opções de tratamentos ativos; logo, as conclusões limitaram-se a uma comparação entre “tratamento ativo” x “placebo”. O tratamento ativo apresentou redução dos sintomas de TDAH quando comparado ao placebo, através das escalas *Impact on Family Questionnaire* (tratamento ativo melhorou 22,3% e placebo melhorou 1,4%, $p = 0,029$); *Parenting Daily Hassles Questionnaire* (tratamento ativo melhorou 17% e placebo melhorou 2,9%, $p = 0,016$); *ADHD Rating Scale* (tratamento ativo melhorou 35,3% e placebo melhorou 9,5%, $p = 0,017$). Entretanto, o estudo não mostrou relação específica entre clonidina x placebo.

Para Palumbo DR *et al.*,¹¹ que assim como em Cannon M *et al.*¹³ dividiu a amostra de 122 pacientes em quatro grupos (clonidina x metilfenidato x clonidina + metilfenidato x placebo), a escala *Conners ASQ-Teacher* demonstrou que a clonidina não foi eficaz para redução dos sintomas dos pacientes com TDAH, nem mesmo melhor que o placebo. Já as escalas *Conners ASQ-Parent* e *Children's Global Assessment Scale* obtiveram resultados contrários e estatisticamente significativos, em que os indivíduos que receberam clonidina (seja ela combinada ou isolada) obtiveram melhor desempenho que aqueles que não receberam clonidina (metilfenidato ou placebo).

b) Clonidina x metilfenidato

Como mencionado anteriormente, no estudo de Cannon¹³ as comparações dos quatro grupos de tratamento separados não foram estatisticamente

Imagem 1 - Fluxograma de PRISMA da seleção dos artigos para a revisão.**Tabela 2:** Principais informações dos artigos selecionados

Autoria/ano/país	Amostra	Grupos e duração	Escalas utilizadas	Resultados mais relevantes
Nguyen M <i>et al.</i> ²³ 2011, Estados Unidos da América.	236 pacientes (6-17 anos).	Grupos: a) CLON-XR 0,2 mg b) CLON-XR 0,4 mg c) Placebo Duração: 8 semanas	ADHD-RS-IV; Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) scale; Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scale; Conners Parent Rating Scale-Revised; Parent Global Assessment (PGA) scale.	CLON-XR reduziu significativamente os sintomas de TDAH e teve desempenho melhor que o placebo, com boa tolerabilidade e efeitos colaterais mínimos. Alterações na pontuação total da TDAH-RS-IV da linha de base até a semana 5 foram observadas em ambos os grupos de tratamento ativo em comparação com o placebo, indicando melhora com a clonidina.
Jain R <i>et al.</i> ⁸ 2011, Estados Unidos da América.	236 pacientes (6-17 anos)	Grupos: a) CLON-XR 0,2 mg b) CLON-XR 0,4 mg c) Placebo Duração: 8 semanas	ADHD-RS-IV; Conners Parent Rating Scale-Revised: Long Form; Clinical Global Impression of Improvement; Clinical Global Impression of Severity; Parent Global Assessment.	A melhora da linha de base no escore total de TDAH-RS-IV foi significativamente maior nos dois grupos CLON-XR do que no placebo na semana 5.
Kollins SH <i>et al.</i> ¹⁰ 2011, Estados Unidos da América.	198 pacientes (6-17 anos)	Grupos: a) CLON-XR + estimulante b) Placebo + estimulante Duração: 8 semanas.	ADHD-RS-IV; Conners Parent Rating Scale scores, Clinical Global Impression of Severity, Clinical Global Impression of Improvement e Parent Global Assessment.	Na semana 5, os pacientes do grupo CLON-XR + estimulante experimentaram uma melhora significativamente maior na linha de base da pontuação total da ADHD-RS-IV, sugerindo que a combinação CLON-XR + estimulante é útil na redução do TDAH em crianças e adolescentes com resposta parcial aos estimulantes.
Cannon M <i>et al.</i> ¹³ 2009, Estados Unidos da América.	122 pacientes (7-12 anos)	Grupos: a) Clonidina b) Metilfenidato c) Clonidina + metilfenidato d) Placebo Duração: 16 semanas.	Parenting Daily Hassles Scale; The Impact on Family Scale; ADHD Rating Scale.	Os testes estatísticos comparando as opções de tratamentos ativos não foram significativos, portanto, as conclusões limitaram-se a uma comparação entre "tratamento ativo" e "placebo", sendo que o tratamento ativo apresentou redução dos sintomas de TDAH, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e familiares.
Palumbo DR <i>et al.</i> ¹¹ 2008, Estados Unidos da América.	122 pacientes (7-12 anos)	Grupos: a) Clonidina b) Metilfenidato c) Clonidina + metilfenidato d) Placebo Duração: 16 semanas.	Conners Teachers Abbreviated Symptom Questionnaire; Conners Abbreviated Symptom Questionnaire for Parents; Children's Global Assessment Scale.	Na escala "Conners Teachers Abbreviated Symptom Questionnaire" a clonidina não apresentou melhora nos sintomas de TDAH, enquanto que os tratados com MPH apresentaram melhora significativa. Nas demais avaliações, os pacientes tratados com clonidina apresentaram melhora dos sintomas.

significantes, impossibilitando uma análise comparativa entre as opções terapêuticas ativas.

No estudo de Palumbo,¹¹ a clonidina se mostrou eficaz para redução dos sintomas de TDAH nas escalas *Conners ASQ-Parent* e *Children's Global Assessment Scale* (CGAS), em que os pacientes que receberam clonidina obtiveram melhor desempenho do que aqueles que não receberam. O efeito do metilfenidato nessas escalas se mostrou reduzido. Entretanto, a escala *Conners ASQ-Teacher* mostrou que os indivíduos que receberam metilfenidato (combinado ou isolado) tiveram melhor desempenho do que aqueles que não receberam metilfenidato. A *Escala de Conners de Iowa* demonstrou benefícios significativos do metilfenidato no escore total ($p = 0,003$) e nas subescalas desatenção/hiperatividade ($p = 0,003$) e de oposição/desafio ($p = 0,02$). Além disso, as medidas diretas de observação da sala de aula revelaram um benefício do metilfenidato nos comportamentos em tarefas ($p = 0,02$).

c) Clonidina + estimulante x placebo + estimulante

O estudo de Kollins¹⁰ avaliou 198 pacientes com TDAH que faziam uso de estimulante mas apresentavam resposta parcial a esse tratamento. Essa amostra foi dividida em dois grupos: CLON-XR + estimulante (metilfenidato ou anfetamina) em comparação com placebo + estimulante. O estudo mostrou que houve melhora no escore total de TDAH-RS-IV a partir da linha de base, e que foi estatisticamente significativa entre os grupos CLON-XR + estimulante e placebo + estimulante a partir da semana 2, porém, na semana 5, os pacientes do grupo CLON-XR + estimulante apresentaram melhora significativamente maior em relação à linha de base no escore total de TDAH-RS-IV, em comparação com os pacientes do grupo placebo mais estimulante (IC = -7,83 a -1,13; $p = 0,009$). As pontuações da linha de base nas subescalas de desatenção e hiperatividade da escala ADHDRS-IV, e nas escalas *Conners Parent Rating Scale*, CGI-I, CGI-S e PGA também foram significativamente melhoradas no grupo CLON-XR + estimulante em comparação com o grupo placebo + estimulante na semana 5.

d) Clonidina x clonidina + metilfenidato

O estudo de Palumbo¹¹ mostrou que na escala CGAS a interação entre clonidina e metilfenidato (eficácia = -0,9; IC = -6,2 a 4,4; $p = 0,73$) obteve efeito menor na redução dos sintomas dos pacientes com TDAH do que o uso isolado da clonidina (eficácia = 7,5; IC = 3,6 a 11,4; $p = 0,0002$). Como já dito anteriormente, a clonidina se

mostrou eficaz nas escalas *Conners ASQ-Parent* e CGAS, e com efeito inferior ao metilfenidato na escala *Conners ASQ-Teacher*.

e) Metilfenidato x Clonidina + metilfenidato

Para Palumbo,¹¹ a combinação de metilfenidato e clonidina, quando comparada ao uso de metilfenidato isolado, não se mostrou eficaz e nem significativamente relevantes nas escalas de *Conners ASQ-Teacher* (eficácia = -1,9; IC = -4,9 a 1,2; $p = 0,23$), *Conners ASQ-Parent* (eficácia = -3,0; IC = -6,4 a 0,4; $p = 0,08$) e CGAS (eficácia = 2,7; IC = -2,6 a 8,1; $p = 0,32$). Como citado anteriormente, o metilfenidato se mostrou eficaz na escala *Conners ASQ-Teacher*, e com efeito reduzido nas escalas *Conners ASQ-Parent* e CGAS, além de ter demonstrado benefícios significativos na escala de *Conners de Iowa*, e de revelar efeitos benéficos no comportamento durante tarefas na sala de aula.

DISCUSSÃO

A clonidina, quando comparada ao placebo no tratamento de TDAH, mostrou-se efetiva na redução dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade,^{8,11,13,23} sobretudo na dose de 0,4 mg. É uma medicação relativamente segura e bem tolerada, sendo seus principais efeitos adversos sonolência e fadiga, assim como cefaleia, bradicardia e hipotensão, sem outras alterações clinicamente significativas. Tal condição contribui para a boa tolerabilidade da clonidina, em que mesmo com os efeitos indesejáveis, a maioria dos ensaios clínicos relatou transitoriedade ou tolerabilidade desses efeitos. No estudo de Palumbo,¹¹ a administração da clonidina foi dividida em 3-4 doses, e tal estudo obteve menor incidência de eventos adversos, sugerindo possível relação entre a forma de administração e a incidência dos efeitos adversos. Entretanto, quando comparado ao metilfenidato, o estimulante se mostrou a melhor opção em monoterapia, obtendo melhores resultados na redução dos sintomas do TDAH.

O estudo de Cortese²⁴ também mostra que, dentre todas as opções terapêuticas por ele avaliadas (metilfenidato, anfetaminas, atomoxetina, clonidina, guanfacina, bupropiona e modafinil), o metilfenidato deve ser a primeira opção para o tratamento de TDAH em crianças e jovens. Porém, cerca de 15% dos pacientes que são tratados com metilfenidato não se beneficiam terapêuticamente com essa medicação.⁸ Esses pacientes poderiam se beneficiar da associação entre metilfenidato e clonidina, dado que essa combinação

permite a redução dos sintomas de TDAH por duas vias distintas de regulação de neurotransmissores. Enquanto o metilfenidato age bloqueando a recaptação de catecolaminas e aumentando o nível de produção de neurotransmissores fundamentais para a memória, a atenção e a regulação de humor,²⁵ a clonidina exerce sua atividade através da simpátólise resultante da inibição do *locus ceruleus* (núcleo ligado à atividade noradrenérgica) e também da inibição da liberação de noradrenalina no neuroefetor.^{26,27}

Nosso estudo mostrou que a associação entre clonidina e estimulante como primeira opção terapêutica não é tão eficaz na redução dos sintomas do TDAH;¹¹ entretanto, essa combinação se mostrou benéfica quando usada em pacientes que já faziam uso de estimulantes para o tratamento de TDAH e obtiveram resposta parcial com essa terapêutica.¹⁰ methylphenidate or amphetamine Essa combinação pode ser interessante justamente por permitir em alguns casos a redução da dose do metilfenidato, reduzindo assim seus efeitos adversos (anorexia, aumento do estado de vigília e euforia, insônia, cefaleia, dor de estômago, tonturas e restrição do crescimento^{28,29}) e a potencial dependência que tal medicação pode causar.²⁵

Uma revisão sistemática³⁰ chegou à conclusão que o uso do metilfenidato é efetivo para melhorar o aprendizado e reduzir os sintomas maiores de TDAH (desatenção, hiperatividade e impulsividade). Já a clonidina é responsável pela redução de alguns dos aspectos mais cognitivos da desatenção, fornece benefícios complementares para os aspectos comportamentais da hiperatividade e impulsividade, e reduz ainda tiques em pacientes que apresentam essa comorbidade.¹⁴

CONCLUSÃO

O TDAH é uma doença crônica, heterogênea, com múltiplas etiologias e diversos fatores de risco associados, por isso o tratamento deve ser adaptado para cada indivíduo.³¹ A clonidina é relativamente segura e bem tolerada quando em monoterapia para tratamento de TDAH, porém o metilfenidato é uma opção com maior efetividade. Em casos de resposta parcial ao tratamento com estimulantes, a associação da clonidina ao estimulante previamente utilizado é benéfica, reduzindo significativamente os sintomas. Entretanto, a associação de estimulante e clonidina como primeira opção terapêutica não se mostrou

eficaz. Além disso, considerando o alto potencial de abuso e dependência do metilfenidato, é necessário que haja uma abordagem da problemática do consumo indevido do fármaco, alertando a população para o mau uso e efeitos adversos.²⁵

Quase todos os estudos analisados nesta revisão possuem taxas de abandono consideráveis, contêm limitações de projeto e de duração, sendo o mais longo de apenas 16 semanas.²⁰ A falta de dados no longo prazo nos impede de tirar conclusões sobre a eficácia do tratamento com este medicamento, pois não há dados precisos sobre ocorrência de eventos adversos no longo prazo, se são intoleráveis ou não aos pacientes e se causam dependência.

Por fim, todos os estudos sobre o uso da clonidina e sua interação com estimulantes são de fontes internacionais. É necessário, portanto, reforçar as pesquisas nacionais sobre a terapia combinada, uma vez que não há estudos sobre o tema no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Solé, D., Silva, L. R., Cocco, R. R., Ferreira, C. T., Sarni, R. O., Oliveira, L. C., et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. 2018; 2(1): 1-38.
2. Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 5(2):221-9.
3. Solé, D., Silva, L. R., Cocco, R. R., Ferreira, C. T., Sarni, R. O., Oliveira, L. C., et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. 2018; 2(2): 39-82.
4. Fiocchi, A., Brozek, J., Schünemann, H., Bahna, S. L., Von Berg, A., Beyer, K., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRAC-MA) guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21(21): 1-125.
5. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Annals of Pharmacotherapy. 2014; 48(2): 209-225. doi: 10.1177/1060028013510699.
6. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007; 46(7):894-921. doi: 10.1097/chi.0b013e318054e724.
7. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectrums. 2003; 8(04), 253-258. doi: 10.1017/s1092852900018460.
8. Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention deficit/

- hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50(2):171-9. doi: 10.1016/j.jaac.2010.11.005.
9. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: TDAH. In: Portal Anvisa; 2012.
 10. Kollins SH, Jain R, Brams M, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011; 127:e1406–e1413. doi: 10.1542/peds.2010-1260.
 11. Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47(2):180–188. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9af7.
 12. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47(2):189–198. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9ae4.
 13. Cannon M, Pelham WH, Sallee FR, et al. Effects of clonidine and methylphenidate on family quality of life in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19(5):511–517. doi: 10.1089/cap.2009.0008.
 14. Kurlan R, Goetz CG, McDermott MP, et al. Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2002; 58(4):527–536. doi: 10.1212/WNL.58.4.527.
 15. 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 (Phila)* 2000; 39:15–25. doi: 10.1177/000992280003900102.
 16. Nair V, Mahadevan S. Randomised controlled study – efficacy of clonidine versus carbamazepine in children with ADHD. *J Trop Pediatr*. 2009; 55(2):116–121. doi: 10.1093/tropej/fmn117.
 17. Meere JV, Gunning B, Stmerdink N. The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999; 40:291–298. doi: 10.1017/s0021963098003424.
 18. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine and adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42:886–894. doi:10.1097/01.CHI.0000046908.27264.00.
 19. João BB, Amaral JLG, Bueno RM, Ferez D, Falcão LFR, Perez MV, Oliveira-Júnior IS. Administração de clonidina intravenosa e sua capacidade de reduzir a pressão da artéria pulmonar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. *Rev Bras Anestesiol*. 2014; 64(1):40–48. doi: 10.1016/j.bjan.2013.03.019.
 20. Ming X, Mulvey M, Mohanty S, Patel V. Safety and efficacy of clonidine and clonidine extended-release in the treatment of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorders. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2011; 2:105–112. doi: 10.2147/AHMT.S15672.
 21. Kapvay® (clonidine hydrochloride extended-release) package insert. Atlanta, NJ: Shionogi Pharma Inc; 2010.
 22. Lima Teles da Hora AF, Silva SS da C, Ramos MFH, Pontes FAR, Nobre JP dos S. A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. *Psicologia*. 2015; 29(2):47–62. doi: 10.17575/rpsicol.v29i2.1031.
 23. Nguyen M, White KA, Bussing R. Clonidine extended release in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2011; 13:313–315. doi: 10.1007/s11920-011-0209-z.
 24. Cortese S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 727–38. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.
 25. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. In: Portal Anvisa; 2014.
 26. Sallee FR. The Role of Alpha 2 Agonists in the Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Paradigm. *Medscape Psychiatry*. 2008; 122(5):78–87. doi: 10.3810/pgm.2010.09.2204.
 27. Nociti JR. Agonistas α_2 -adrenérgicos: Perspectiva atual. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2001; 51(4):271–272. doi: 10.1590/S0034-70942001000400001.
 28. Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017; 16(12):1335–1345. doi: 10.1080/14740338.2017.1389894.
 29. Childress A. The safety of extended-release drug formulations for the treatment of ADHD. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017; 16(5):603–615. doi: 10.1080/14740338.2017.1317344.
 30. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: Review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; 10(2):85–94. doi: 10.1002/pds.564.
 31. Pellow J, Solomon EM, Barnard CN. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alternative Medicine Review*. 2011; 16(4):323–337.