

POSITION PAPER DELLA RETE SOSTENIBILITA E SALUTE

All. 1 – Possibili fattori di rischio per ADHD in parte evitabili

L'ADHD è una condizione descritta in successive edizioni dei Manuali Diagnostici e Statistici dei disordini mentali (DSM), anche se priva di marker biologici o di test obiettivi che possano confermarla con certezza in un soggetto.

Diversi fattori di rischio sono stati associati con l'ADHD. Pur riconoscendo che le associazioni non sono prove di causalità,

questa scheda riporta alcuni fattori di rischio associati ad ADHD che si possono evitare o almeno ridurre con appropriati interventi delle famiglie interessate e/o della scuola,
e che – quando presenti – possono comportare anche altri problemi di salute.

In presenza di queste condizioni è in generale vantaggioso intervenire per una loro rimozione, anche in assenza di prove definitive che essi siano tra le molteplici cause di ADHD.

1) **Bambini più giovani in una classe.** La probabilità di diagnosi di ADHD aumenta in questi bambini. Molte ricerche hanno riportato questa associazione, definita "effetto dell'età relativa". Una recente revisione sistematica delle ricerche che hanno esaminato l'associazione tra età relativa e diagnosi di ADHD (Koutsoklenis, 2019), ha incluso 14 ricerche, attuate in 11 paesi tra il 2009 e il 2018, ciascuna delle quali ha considerato da un migliaio fino a 1,7 milioni di bambini. L'"effetto età relativa" si verifica perché le soglie di accesso alle classi scolastiche sono basate sulla data di nascita, e ciò rende possibile la compresenza in classe di bambini più giovani di altri, con differenze che possono arrivare a 11 mesi. Questi bambini possono avere uno sviluppo cognitivo inferiore rispetto alla media dei propri pari, percettibile soprattutto nei primi anni di scuola.

Delle 14 ricerche considerate dalla revisione, 12 hanno trovato che la diagnosi di ADHD aveva una significativa maggior probabilità nei bambini relativamente più giovani. Anche una ricerca finanziata dalla Sanità pubblica USA su oltre 400.000 bambini seguiti per anni (Layton, 2018) e pubblicata dopo la suddetta revisione ne conferma l'interpretazione. Negli Stati USA che richiedono di aver compiuto 5 anni al 1 settembre per l'accesso alla scuola materna, la ricerca ha mostrato che quelli nati a settembre avevano diagnosi di ADHD in 8,5 casi/1000, mentre quelli nati ad agosto in 6,4/1000, con una differenza statisticamente significativa. Inoltre, tra i nati in settembre 5,3/1000 ricevevano farmaci per l'ADHD, contro 4/1000 dei nati in agosto (ancora differenza significativa). Invece non si rilevavano differenze nei tassi di altre patologie, come non ve ne erano negli Stati senza la soglia del 1 settembre per consentire l'accesso alle scuole materne.

Delle 2 ricerche della revisione che non hanno riscontrato l'"effetto età relativa", una era in Danimarca, dove i genitori di bimbi relativamente più giovani spesso ne ritardano l'inizio scolastico all'anno successivo, prevenendo il problema descritto. Nell'altra c'era comunque una tendenza dei bambini più giovani ad avere punteggi peggiori nelle scale ADHD.

La spiegazione più plausibile è che la diagnosi di ADHD sia gonfiata perché applicata anche a bambini nelle condizioni sopra indicate. Anche la Therapeutics Initiative della British Columbia (Therapeutics Letter, 2018) ritiene convincenti le prove che una quota di bambini trattati con stimolanti nel mondo siano semplicemente i più giovani nella loro classe.

Ci sono anche dubbi sulla validità della stessa categoria diagnostica, che si estende a immaturità relative nello sviluppo. Alcuni autori (tra cui Goetzsche, 2016) hanno parlato dell'ADHD come di "diagnosi inventata" (dal DSM III, nel 1980) per "bambini con disattenzione, iperattività e impulsività... presenti per sei mesi o più e in un grado maggiore rispetto agli altri bambini della stessa età" (NIMH, 2014). In effetti, in una Consensus Conference del 1998 un esperto dichiarò che "un bambino con ADHD era due deviazioni standard diverso dagli altri

bambini della classe" (Goetzsche, 2016), ma per definizione il 5% degli esseri umani è per due deviazioni standard diverso dalla media di una distribuzione normale, senza che ciò debba significare che si tratta di "malati"!

Purtroppo l'etichetta diagnostica di ADHD comporta anche alcuni vantaggi per bambini/famiglie e insegnanti (sostegno educativo a scuola), ed è accettata e persino richiesta da molti genitori, preoccupati da differenze in rendimento scolastico, che spostano sulla biologia del bambino possibili sensi di colpa e timori di inadeguatezza come educatori.

Implicazioni. Evitare per quanto possibile di "anticipare" l'ingresso a scuola dei bambini.

2) **Fumo.** L'associazione tra esposizione materna alla nicotina e ADHD nella prole era già stata rilevata in una coorte di nascita danese (Zhu, 2014), con le relazioni riportate in tabella 1.

Tab. 1 – Percentuale di bambini con ADHD in relazione al fumo dei genitori

Madre	Padre	% di ADHD nei figli
Fumatrice	Fumatore	4,2%
Smesso di fumare	Fumatore	3,5%
Usa TSN*	Fumatore	2,9%
Non fumatrice	Fumatore	2,6%
Fumatrice	Non fumatore	3,4%
Usa TSN*	Non fumatore	3,8%
Smesso di fumare	Non fumatore	2%
Non fumatrice	Non fumatore	1,8%
Totale		2,4%

* prodotti sostitutivi a base di nicotina.

Si nota una coerente associazione del fumo con l'ADHD e, nel caso di entrambi i genitori fumatori, il rischio di ADHD nella prole arrivava a essere più che doppio rispetto a quello di genitori non fumatori, anche se questi hanno in genere caratteristiche comportamentali e socioeconomiche più favorevoli, che potrebbero quanto meno concorrere a spiegare il miglior risultato.

L'associazione con ADHD è più forte con il fumo della madre, e si rileva anche se la donna sta assumendo TSN, il che suggerisce un possibile ruolo causale della nicotina (però l'assunzione di TSN in gravidanza potrebbe selezionare fumatrici dipendenti, e per questo con caratteristiche meno favorevoli).

La maggior associazione con il fumo materno supporta però l'ipotesi di un ruolo causale del fumo in gravidanza e prima della nascita, poiché l'esposizione del feto al fumo paterno è in genere molto minore.

La Tabella 2 mostra i rischi di ADHD in base al fumo dei genitori durante la gravidanza, usando come riferimento i bambini di genitori non fumatori e correggendo i risultati per possibili fattori di confondimento, come età materna, parità, consumo di alcol in gravidanza, stato socioeconomico dei genitori, loro stato psicopatologico, sesso del bambino.

Tab. 2 – HR (rapporto di rischio*) per ADHD nei bambini in relazione al fumo dei genitori durante la gravidanza, usando come riferimento i bambini di genitori non fumatori

Madre	Padre	
	Fumatore	Non fumatore
	HR (intervalli di confidenza al 95%)	
Fumatrice	1,83 (1,60-2,10)	1,63 (1,36-1,94)

Usa TSN	1,28 2,89)	(0,57-	2,28 3,51)	(1,48-
SMESSO di fumare	1,70 2,10)	(1,38-	1,08 1,36)	(0,85-
Non fumatrice	1,29 1,47)	(1,14-	riferimento	

* (in realtà l'HR è un rapporto tra i tassi di rischio istantanei di un evento in due condizioni che si vuole paragonare)

Anche in questo caso si vede, tra l'altro, che il fumo della sola madre è associato con un rischio di ADHD maggiore rispetto a quello del solo padre.

Si ricorda che sperimentazioni animali su varie specie hanno dimostrato che l'esposizione in utero alla nicotina aumenta l'attività locomotoria, oltre a causare un deterioramento cognitivo. Una recente ricerca finlandese di popolazione (Sourander, 2019) supporta l'associazione tra nicotina e ADHD, con misurazioni obiettive nel sangue materno della cotinina, prodotto di degradazione della nicotina. Dividendo in tre gruppi le coppie madre-bambino in base ai livelli medi di cotinina nel sangue materno, la ricerca ha mostrato che il gruppo con maggior esposizione aveva 2,21 volte più figli con ADHD rispetto al gruppo con l'esposizione minore. Quando le coppie sono state suddivise in 10 gruppi a esposizione crescente, quello a maggior esposizione aveva 3,34 volte più probabilità di avere un figlio con ADHD.

Implicazioni. Il probabile maggior rischio di ADHD è solo uno dei tanti motivi per non fumare o smettere, e per evitare anche il fumo passivo, a maggior ragione durante una gravidanza. Per donne che non riescano a farlo con le proprie forze e con un counseling strutturato competente, aiutarsi anche con TSN resta un'opzione ragionevole, se riesce comunque a evitare/ridurre il fumo, che aggiunge ai rischi da nicotina anche quelli di monossido di carbonio, catrame e di moltissime altre sostanze tossiche.

3) **Tempo trascorso davanti a schermi.** Una ricerca canadese (Tamana, 2019) ha interrogato i genitori di oltre 2400 bambini sul tempo trascorso davanti a schermi tra i 3-5 anni. Ha quindi posto domande su problemi comportamentali come disattenzione e aggressività, o difficoltà a dormire, depressione e ansia. Pochi bambini di cinque anni presentavano questi problemi: solo l'1,2% esternava problemi di comportamento come aggressività o disattenzione e il 2,5% presentava interiorizzazioni come depressione e ansia. Tuttavia, rispetto a bambini che passavano davanti agli schermi <30' al giorno, quelli che vi passavano >2 ore avevano un rischio circa 6 volte maggiore di significativo deficit di attenzione e un rischio quasi 8 volte maggiore di soddisfare i criteri diagnostici per ADHD, con un effetto dose-risposta. Invece, bambini che partecipavano a >2 ore a settimana ad attività fisica organizzata mostravano minori probabilità di avere problemi di salute mentale. In effetti, è noto che l'interazione con altre persone e i giochi reali sono importanti per lo sviluppo cognitivo e sociale.

La ricerca non ha chiarito se il contenuto dei media (educazionale, video giochi, social media) o il tipo di schermo (TV, PC, tablet) fossero importanti predittori di problemi di comportamento. Altre ricerche di coorte come l'UK Millennium (Swing, 2010) avevano mostrato che >3 ore al giorno di esposizione alla TV si associavano in modo significativo con problemi comportamentali a 7 anni.

Le linee guida canadesi raccomandano ai genitori di limitare il tempo trascorso davanti agli schermi a ≤1 ora al giorno per bambini dai 2-4 anni e ≤2 ore al giorno per i più grandi. I bambini partecipanti alla ricerca (Tamana, 2019) superavano questi limiti, con una media di 1,5 ore al dì davanti agli schermi e circa 1,4 ore al dì dai 5 anni. Nell'insieme, quasi il 14% dei bambini superava le 2 ore al giorno.

Implicazioni. Il principio di precauzione fa considerare sensato attenersi alle linee guida canadesi.

4) **Paracetamolo.** Questo analgesico/antifebbre è usato in circa metà delle gravidanze, ed è stato associato a disturbi del neurosviluppo e ADHD (Brandlistuen, 2013; Thompson, 2014).

Una coorte di nascita spagnola (Avella-Garcia, 2016) ha reclutato oltre 2.600 coppie madre-bambino durante la gravidanza, valutando a 1 e 5 anni i nati vivi esposti in utero al paracetamolo. Oltre il 40% delle madri ha riferito di aver usato paracetamolo, e la prole delle utilizzatrici ha mostrato un eccesso significativo (+41%) di incidenza di sintomi di iperattività/impulsività; nei figli di entrambi i sessi di chi l'ha usato in modo persistente arrivavano a raddoppiare, suggerendo un effetto-dose. I figli maschi hanno anche mostrato un eccesso di sintomi dello spettro autistico.

Il paracetamolo è usato anche come antifebbre in caso di infezioni, ma la possibilità che il vero fattore causale sia l'infezione o la febbre non è sembrata elevata agli autori, dato che hanno effettuato correzioni per febbre e infezioni urinarie, nonché per malattie croniche riferite dalle madri.

Tra i 113 mila nati della ricerca di coorte norvegese "madre-bambino" (Ystrom, 2017), circa il 2% ha presentato diagnosi di ADHD. Dopo correzione per l'uso di paracetamolo prima della gravidanza (che comunque non era associato ad ADHD), per rischio familiare di ADHD e per indicazioni all'uso di paracetamolo, l'aver utilizzato paracetamolo in gravidanza ha mostrato una modica associazione con ADHD (+7%, non significativa, nel 1° trimestre; +22% significativa nel 2°; +27%, con significatività borderline nel 3°). L'uso fino a 7 giorni complessivi non ha aumentato il rischio, mentre un uso maggiore ha aumentato il rischio di ADHD con un effetto-dose, fino ad aumentarlo di oltre 6 volte se usato per 22-28 giorni per febbre e infezioni.

Con sorpresa, anche un uso paterno di paracetamolo per un mese o più prima del concepimento si è associato a un raddoppio di rischio di ADHD nella prole, forse per influenza durante la spermatogenesi.

Implicazioni. I risultati non escludono dunque un minimo uso di paracetamolo per mitigare infiammazioni acute in gravidanza, ma suggeriscono di limitarlo molto, in particolare come antidolorifico, ricorrendo invece ad approcci come mindfulness o yoga, per tollerare lo stress, e a un modello alimentare mediterraneo a base vegetale, utile per aumentare la tolleranza al dolore (Emery, 2017), oltre che per la salute in generale.

Nel dubbio che il rischio non sia solo né tanto associato a paracetamolo quanto a parte dei motivi per cui lo si usa, come infezioni e/o infiammazioni da stimoli infettivi o di altra natura, è comunque importante che le gravide facciano il possibile per evitare anche questi. Ecco alcune misure efficaci per limitare le infezioni respiratorie:

- lavare spesso le mani con acqua e sapone o, se non disponibile, con salviettine disinfettanti per mani a base alcolica
- restare a distanza da persone con sintomi di malattie potenzialmente contagiose
- fare un piano perché altri si prendano cura di conviventi che abbiano eventualmente in corso infezioni contagiose
- incoraggiare misure di buona educazione in caso di tosse e l'igiene delle mani dei contatti stretti

(raccomandazioni dei CDC USA). Altre utili misure:

- non fumare ed evitare il fumo passivo nell'ambiente (che favorisce infezioni respiratorie e loro complicazioni)
- se qualcuno in casa ha una malattia infettiva contagiosa, evitare per quanto possibile gli antipiretici, che prolungano l'eliminazione dei germi e possono favorire la trasmissione
- evitare luoghi chiusi e affollati (specie nei mesi invernali, durante la stagione influenzale); nel caso, indossare mascherine, profilassi di provata efficacia (Jefferson, 2009)
- per limitare il rischio di malattie infettive e le loro più serie conseguenze è comunque sempre utile mangiare e bere cibi salutari ed effettuare senza esagerazioni esercizio fisico regolare (per mantenere una buona funzione immunitaria), assicurarsi un riposo adeguato ed evitare il superlavoro, poiché lo stress abbassa le difese immunitarie.

5) **Pesticidi.** Ricerche sperimentali su animali, come pure ricerche epidemiologiche supportano una relazione tra ADHD e/o autismo ed esposizione a pesticidi a basse dosi, che non provocano tossicità acuta (Roberts, 2019).

Implicazioni. Ciò può essere un motivo in più per preferire prodotti da agricoltura biologica, che importanti ricerche hanno associato a miglior salute umana (Baudry, 2018), oltre a costituire un complessivo contributo alla sostenibilità e salute del pianeta (Barberi, 2019; Willett, 2019).

6) **Alcol.** Una metanalisi di 9 ricerche mostra che l'abuso alcolico della gravida può raddoppiare i disordini comportamentali nella prole (Ruish, 2018). In bambini con sindrome feto-alcolica (FAS) l'ADHD può essere 15 volte più frequente rispetto alla popolazione generale, ed è il più frequente dei disturbi del neurosviluppo associati alla FAS (Lange, 2017). Invece un consumo modico di alcol in gravidanza, non oltre i 70 g a settimana (corrispondenti in media a 4 - 5 calici di vino), benché non raccomandabile per molti motivi, non sembra associato a un aumento di ADHD, come risulta da una specifica revisione sistematica con metanalisi di 10 ricerche (San Martin Porter, 2019).

Implicazioni. Astenersi per quanto possibile dal consumo di bevande alcoliche, che nelle ultime revisioni sistematiche, con migliori correzioni dei fattori di confondimento, non sembrano associate ad alcun beneficio per la salute (Wood, 2018; GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018), ma solo a molteplici rischi, soprattutto nelle donne.

7) **Parti cesarei.** I parti cesarei sono in aumento a livello globale, dal 6% delle nascite mondiali nel 1990 al 21% nel 2015. In Italia costituiscono ~34% dei parti. Sono efficaci nel ridurre la mortalità materna e neonatale in presenza di complicanze come emorragie preparto, distress fetale, presentazioni fetali anomale e malattia ipertensiva. Tuttavia, in assenza di indicazioni cliniche, non sono benefici per la prole, e sono stati associati con obesità, allergie, asma, diabete di tipo 1, leucemia linfoblastica acuta.

Una recente revisione sistematica con metanalisi di 61 ricerche osservazionali di coorte o caso-controllo (Zhang, 2019) su 20,6 milioni di partecipanti ha mostrato un'associazione statisticamente significativa dei cesarei con ADHD (OR 1,17; IC 95% da 1,07 a 1,26) e disordini dello spettro autistico (1,33; 1,25-1,41), oltre ad aumenti tendenziali per alcuni altri disturbi neuropsichiatrici. Un'associazione non significa causalità, le ricerche di coorte, di validità maggiore rispetto a quelle caso-controllo, mostrano OR meno marcati (benché ancora statisticamente significativi), che potrebbero essere frutto di residui fattori di confondimento.

Implicazioni. Anche se i cesarei non contribuissero all'ADHD, ci sono già abbastanza motivi per scoraggiarne il ricorso al di fuori di serie indicazioni cliniche, con una maggior informazione anche sui rischi che comportano, rivolta alle donne e alle famiglie, ed eliminando gli incentivi oggi a favore dei cesarei per i medici e le organizzazioni in cui lavorano. Un elementare primo passo è unificare il rimborso da parte del SSN alle strutture che li praticano, applicando una tariffa unica per parto, che tenga conto di una percentuale di cesarei non superiore al 20% dei parti totali (Molina, 2015), pur lasciando ai clinici la piena autonomia e responsabilità di decidere quando farvi ricorso.

Nota: un elenco dei fattori confondenti e patologie e condizioni che mimano l'ADHD è disponibile, con richiamo agli Abstract delle relative ricerche scientifiche, è disponibile sulla pagina <https://www.giulemanidaibambini.org/area-scientifica/false-adhd>

Bibliografia

Avella-Garcia CB et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016, 1–9.

Barberi P. Agroecologia: un nuovo paradigma per la sostenibilità dei sistemi agro-alimentari e la salute dell'umanità e dell'ambiente. Presentazione al Congresso Nazionale ISDE, Arezzo, aprile 2019.

Baudry J et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk. Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *Jama Intern Med* 2018;178:1597–1606.

Brandlistuen RE et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702–13.

Emery CF et al. Dietary intake mediates the relationship of body fat to pain. *Pain* 2017; 158: 273–77.

GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35.

- Gotzsche PC. Psichiatria letale e negazione organizzata. Fioriti Ed. 2017, cap. 5, 122–38.
- Koutsoklenis A et al. Reviewing and reframing the influence of relative age on ADHD diagnosis: beyond individual psycho(patho)logy. *Pedagogy, Culture and Society* 2019; DOI: 10.1080/14681366.2019.1624599.
- Jefferson T et al. Cochrane Systematic Review. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009;339:b3675.
- Lange S et al. Prevalence of externalizing disorders and Autism spectrum disorders among children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: systematic review and meta-analysis. *Biochem Cell Biol* 2018;96:241–51.
- Layton TJ et al. Attention Deficit–Hyperactivity Disorder and Month of School Enrollment. *New Engl J Med* 2018;379:2122–30.
- Molina G et al. Relationship between cesarean delivery rate and maternal and neonatal mortality. *JAMA* 2015;314:2263–70.
- NIMH/National Institute of Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder. 2014
- Roberts JR et al. Children low-level pesticide exposure and association with Autism and ADHD: a review. *Pediatr Res* 2019;85:234–41.
- Ruish IH et al. Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:325–36.
- San Martin Porter M et al. Low-moderate prenatal alcohol exposure and offspring ADHD: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:269–77.
- Sourander A et al. Prenatal cotinine levels and ADHD among offspring. *Pediatrics* 2019;143:e20183144
- Swing EL et al. Television and video game exposure and the development of attention problems. *Pediatrics* 2010;126(2):214–21.
- Tamana SK et al. Screen-time is associated with inattention problems in preschoolers: Results from the CHILD birth cohort study. *PLoS ONE* 2019;14(4):e0213995.
- Therapeutics Letter. Stimulants for ADHD in Children: Revisited. Therapeutics Initiative, Jan-Febr 2018.
- Thompson JMD et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014;9:e108210.
- Ystrom E et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics* 2017; 140:e20163840.
- Willett W et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447–92.
- Wood AM et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23.
- Zu JL et al. Parental Smoking During Pregnancy and ADHD in Children: The Danish National Birth Cohort. *Pediatrics* 2014;134:e382–e388.
- Zhang T et al. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2:e1910236.

All. 2 – Quando ricorrere a farmaci, quali? Alcune terapie non farmacologiche con prove di efficacia

I farmaci utilizzati per ADHD sono derivati dell'amfetamina o hanno effetti simili ad amfetamine o cocaina; sono stimolanti, e possono provocare psicosi maniacali o di altro tipo e, sia pur di rado, effetti letali come morte cardiaca improvvisa (Breggin, 2013). Inoltre riducono l'attività

mentale spontanea, incluso l'interesse sociale, con apatia e indifferenza, e – in alcuni – depressione e comportamenti compulsivi (Breggin, 2013 e 2014).

Molte ricerche, con sponsor industriali, insistono soprattutto su “sottodiagnosi e sottotrattamenti”, e sono promosse con strumenti del marketing, compresi questionari online di “sensibilizzazione”, che ampliano ulteriormente i criteri diagnostici (Gotsche, 2017).

Nel 1999 il NIMH ha pubblicato i risultati a 14 mesi della prima grande ricerca randomizzata a lungo termine su metilfenidato, a confronto con terapia comportamentale, con entrambi, o con cure correnti (The MTA Cooperative Group, 1999). Su 19 esiti principali, le sole differenze rilevate erano che i bambini con ADHD stavano più attenti sotto l'effetto del farmaco. Il miglioramento dei sintomi nel tempo in tutti i quattro gruppi era talora ben maggiore delle differenze tra i trattamenti (es. per disattenzione e competenze sociali). Ritenerne l'ADHD un disturbo cronico con necessità di terapia continuativa non risultava coerente con il miglioramento riscontrato in tutti i quattro gruppi. Dopo 8 anni sono stati pubblicati i risultati di altri 3 anni di follow-up (Jensen, 2007). Gli autori, con ingenti relazioni finanziarie con aziende farmaceutiche (una media di 13 per autore), non hanno trovato differenze significative per nessuno dei numerosi esiti considerati per l'ADHD, attribuendo il risultato sia a parziale contaminazione con farmaci dei due gruppi in cui non erano previsti dal protocollo, sia per il declino nel tempo dei sintomi di ADHD. Il tasso di abuso di sostanze era inferiore nel gruppo in terapia comportamentale rispetto ai gruppi con farmaci (Molina, 2007). Anche i risultati a 6-8 anni erano negativi: i gruppi non differivano in modo significativo per voti scolastici, arresti, ricoveri psichiatrici o altri esiti clinicamente rilevanti (Molina, 2009); i bambini in cura con farmaci mostravano una sostanziale riduzione del tasso di crescita, senza effetti benefici.

La conclusione della Therapeutics Initiative della British Columbia è che è ignoto se i benefici a lungo termine degli stimolanti per ADHD superino i loro danni (Therapeutics Letter, 2018), e che insegnanti, genitori e medici stanno in gran parte medicalizzando un problema sociale.

In ogni caso, qualora si ricorra a stimolanti, due importanti ricerche aggiungono informazioni su quelli meno dannosi/su cui orientare una prima scelta.

Una revisione sistematica con metanalisi di rete di 131 RCT in doppio cieco, comunque a breve termine, 81 in bambini e adolescenti, 51 in adulti (Cortese, 2018), prendendo in considerazione sia efficacia che tollerabilità considera miglior prima scelta metilfenidato per bambini e adolescenti, amfetamine per adulti, per nessuno atomoxetina.

Una nuova ricerca osservazionale su 338 mila adolescenti e giovani adulti (Moran, 2019) ha appaiato (con *propensity score*) 111 mila pazienti assuntori di metilfenidato con altrettanti assuntori di amfetamine. Con durate medie di follow-up di 4-5 mesi, nuovi episodi di psicosi si sono verificati in ~1 paziente su 1000 con metilfenidato e in 2,1 con amfetamine (HR 1,65; IC 95% da 1,31 a 2,09).

Anche se scarseggiano analoghe valutazioni per trattamenti non farmacologici, si ricorda una revisione sistematica con metanalisi su 11 studi di interventi basati sulla mindfulness (Xue, 2019), che ha trovato importanti riduzioni dei sintomi core di ADHD rispetto ai gruppi di controllo.

Anche una revisione sistematica con metanalisi di 8 RCT su efficacia e sicurezza di terapie con massaggi (Chen, 2019) ha riscontrato una significativa maggior efficacia rispetto a metilfenidato sui sintomi di ADHD (+39%), come pure su vari sintomi rispetto a liste di attesa utilizzate come gruppi di controllo.

Infine, un RCT iraniano in doppio cieco (Baziar, 2019) ha riscontrato pari efficacia a breve termine tra metilfenidato e capsule di zafferano.

Implicazioni. Non si dovrebbero sollecitare trattamenti farmacologici per bambini iperattivi, consapevoli dei benefici modesti a breve termine, dei rischi, e dei dubbi sulla sicurezza a lungo termine. Se si ricorresse a farmaci, allo stato delle conoscenze la prima opzione per bambini e adolescenti è metilfenidato, per adulti un'amfetamina. Sembra tuttavia ragionevole provare prima con trattamenti non farmacologici (es. mindfulness, massaggi), tenendo conto che i sintomi tendono in genere a migliorare nel tempo.

Bibliografia

Baziar S et al. Crocus sativus L. Versus Methylphenidate in Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind Pilot Study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2019;29:1-8.

- Breggin P. Psychiatric drug withdrawal: a guide for prescribers, therapists, patients, and their families. Springer Publishing Company, New York, 2013.
- Breggin PR. The rights of children and parents in regard to children receiving psychiatric diagnoses and drugs. *Children & Society* 2014;28:231–41.
- Chen SC et al. Massage therapy for the treatment of ADHD. *Complement Ther Med* 2018;42:389–99.
- 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. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727–38.
- Gotzsche PC. Psichiatria letale e negazione organizzato. Fioriti Ed. 2017, cap. 5, 122–38.
- Jensen PS et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989–1002.
- Molina et al. Delinquent behaviour and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course and treatment effects. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1028–40.
- Molina et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:484–500.
- Moran LV et al. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *New Engl J Med* 2019;380:1128–38.
- The MTA Cooperative Group. A 14-month RCT of treatment strategies for ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073–86.
- Therapeutics Letter. Stimulants for ADHD in Children: Revisited. Therapeutics Initiative, Jan-Febr 2018.
- Xue J et al. A meta-analytic investigation of the impact of mindfulness based interventions on ADHD symptoms. *Medicine* 2019;98:e15957.