

POSITION PAPER DELLA RETE SOSTENIBILITÀ E SALUTE

Proposte sul tema dell'utilizzo psicofarmaci in età evolutiva in Italia, scenario internazionale, possibili strategie preventive e per una migliore appropriatezza prescrittiva

Curatori della redazione per la RSS: Luca Poma (Comitato Giù le Mani dai Bambini ONLUS), Matteo Bessone (Sportello Ti Ascolto – Rete di Psicoterapia sociale), Alberto Donzelli (Fondazione Allineare Sanità e Salute).

Premesse di carattere generale

La somministrazione di molecole psicoattive su bambini e adolescenti presenta potenziali criticità - di carattere clinico ed etico – su cui concorda la letteratura internazionale (1) (2), che richiamano l'attenzione degli operatori rispetto all'opportunità delle prescrizioni, ma anche alle implicazioni etiche e giuridiche che tali prescrizioni comportano.

Sono oltre 15 milioni i minori in terapia farmacologica, nel mondo, per le più diverse patologie, a fronte di una preoccupante carenza di risorse per terapie non farmacologiche scientificamente validate. La comunità scientifica non è concorde (3) circa l'opportunità di somministrare prodotti psicoattivi su organismi con un sistema nervoso centrale ancora in via di sviluppo.

Ciononostante il ricorso ai farmaci antidepressivi per trattare bambini e adolescenti è in crescita: in USA, Gran Bretagna, Germania, Danimarca e Olanda è aumentato del 40% negli ultimi 7 anni. Si tratta di una tendenza mondiale, come confermato da un recente studio pubblicato sullo *European Journal of Neuropsychopharmacology*, i cui dati dimostrano che in Gran Bretagna il numero antidepressivi prescritti ai minori è cresciuto del 54%, del 60% in Danimarca, del 49% in Germania, del 26% negli Stati Uniti e del 17% in Olanda; maggiori incrementi si sono registrati nelle fasce d'età tra 10 e 19 anni, e i farmaci più utilizzati sono quelli a base di citalopram, fluoxetina e sertralina (4). “L'uso di antidepressivi nei giovani è preoccupante – ha commentato il Dott. Shekhar Saxena, già Direttore del Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze dell'OMS - una preoccupazione aggravata dal fatto che i farmaci prescritti ai giovani nella maggior parte dei casi non sono autorizzati per gli under 18”. (5)

Il nostro Paese non è potenzialmente estraneo a questi preoccupanti scenari. Già nel lontano 2004, il Progetto multicentrico “Prisma” (6) individuò fino a un milione di minori italiani in fascia pediatrica potenzialmente rientranti nei criteri di classificazione per i disagi mentali proposti dal DSM IV, per le più diverse patologie, dalla depressione, alle psicosi, all'iperattività infantile.

Un esempio paradigmatico: il caso Paxil®

Le paroxetina è la molecola più prescritta – in modalità *off-label* - per la depressione in età adolescenziale: l'imponente revisione sistematica promossa dal *British Medical Journal* conferma che i dati che finora hanno giustificato la prescrizione a bambini e adolescenti di questo antidepressivo – prescritto massicciamente anche in Italia - erano stati falsati dal

produttore, la multinazionale farmaceutica GSK - GlaxoSmithKline, e che questa molecola è "inefficace e pericolosa" (7). Lo studio alla base delle richieste di AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio di questo farmaco, studio denominato "329", era stato pubblicato nel lontano 2001, a firma di 22 ricercatori, e originariamente pareva confermare l'appropriatezza d'uso per questa molecola nei casi di depressione: in realtà, fu redatto da *Sally K. Laden*, una *ghostwriter* pagata dalla casa farmaceutica che aveva finanziato la ricerca allo scopo di dimostrare l'efficacia della molecola. Ci sono voluti 14 anni, e la tenacia di validi ricercatori, per ribaltare i risultati dello studio, e dimostrare che la paroxetina aumenta il rischio di suicidio per i minori che la assumono. Il tutto, nell'indifferenza delle autorità di controllo sanitario: ad esempio in Italia nessuna istituzione preposta ha assunto provvedimenti solleciti e incisivi a migliore tutela della salute dei minori, tanto che a oltre 2 anni dalla pubblicazione della revisione, nessun "warning" era stato pubblicato sui siti web delle autorità pubbliche come delle società scientifiche, né alcun comunicato era stato emesso ai mass-media, pregiudicando l'accesso all'informazione da parte della cittadinanza; l'Agenzia del Farmaco, nella fattispecie, prese posizione solo nel 2017 (8).

Si consideri anche che secondo l'ultimo rapporto ESPAD il 10% dei minori italiani utilizza psicofarmaci per le più svariate motivazioni, dal miglioramento delle performance scolastiche alla gestione di depressioni passeggere etc., senza alcuna ricetta medica, acquistandoli da amici compiacenti o direttamente sul web (9)

L'iperattività infantile: una prospettiva sociale e ambientale

Analoghe preoccupazioni riguardano l'impropria somministrazione di molecole psicoattive a bambini iperattivi. Tra i principali fattori di rischio per l'insorgere di comportamenti diagnosticati come Sindrome di Iperattività e Deficit di Attenzione ("ADHD") si trovano anche i fattori socio-economici: bambini provenienti da famiglie con basso status socioeconomico hanno probabilità molto superiori di ricevere diagnosi di ADHD rispetto ai figli di genitori con status più elevati (10) (11), e anche la differenza della prevalenza nei gruppi con diverse fasce di reddito è significativa (12).

Condizioni di deprivazione socio-economica, anche relativa, della famiglia influenzano gli stili genitoriali ed educativi, con ricadute sulla possibilità di uno sviluppo armonico dei figli, sulle capacità relazionali, cognitive e attentive, in particolare sulle funzioni esecutive, sulle capacità di regolazione dei comportamenti sui rendimenti scolastici (13) (14) (15) (16) (17).

La letteratura scientifica in pedagogia e psicologia è inoltre concorde nel sottolineare come, entro certi limiti, l'irrequietezza di ogni bambino sia da intendersi non solo come disturbo individuale, ma anche come sintomo, dal valore sempre relazionale, che segnala un'interazione disfunzionale tra bimbo e ciò che lo circonda. Ne consegue la necessità di modulare il contesto, domestico o scolastico, talvolta poco responsivo e sollecito rispetto ai bisogni emotivi del minore e ai suoi tempi. È quindi quantomeno discutibile che il soggetto diagnosticato per "Disturbo di Attenzione" sia il bambino, quando l'origine di tale disattenzione potrebbe essere attribuibile a una mancanza di attenzione verso di lui o a peculiarità del contesto sociale e ambientale. Trascurare questa prospettiva significa decidere, come società, che è troppo impegnativo e costoso agire sull'ambiente in cui crescono e si sviluppano i bambini, e preferire quindi adattare i bambini "difficili" al contesto.

Nel corso del tempo, si è gradualmente passati dal rischio di attribuire ai genitori la responsabilità per qualsiasi problematica espressa dai figli, a quello opposto, di catalogare come patologica ogni loro manifestazione di irrequietezza, delegando la risposta a soluzioni che rischiano di ridursi all'assunzione di un farmaco. Un approccio esclusivamente farmacologico a tali problemi nei bambini, riconducibili anche a stili genitoriali plasmati da condizioni di deprivazione sociale e materiale, costituisce un grave rischio di medicalizzazione della sofferenza e dello svantaggio sociale, già a partire dall'età evolutiva.

Un ulteriore rilevante aspetto è rappresentato dal fatto che uno dei più frequenti motivi di invio

alle strutture sanitarie di bambini con diagnosi di ADHD, è costituito dalle difficoltà scolastiche (18); Peter Gøtzsche evidenzia come in alcuni Paesi i tassi di diagnosi aumentino in corrispondenza della diminuzione dei finanziamenti scolastici (19).

Non si può infatti trascurare il ruolo della scuola e delle condizioni di lavoro degli insegnanti in questo processo. Non è raro che questi, sovraccarichi di lavoro, sentano minacciata l'immagine di sé, la propria autostima e il proprio operato per via delle difficoltà incontrate nel contenere i comportamenti di alcuni alunni e ottenere i risultati attesi necessari per attenersi al programma didattico. A queste spinte, si possono accompagnare quelle esercitate dai genitori, rassicurati dai benefici secondari derivanti dall'attivazione di percorsi scolastici individualizzati in funzione dei bisogni dei bambini. Come sottolinea Allen Frances (20), a capo della task force del DSM-IV questo aumenterebbe il rischio di fenomeni di "inflazione diagnostica" talvolta nocivi per la salute pubblica. La medesima spinta dei genitori potrebbe in parte spiegare una quota dell'incremento delle certificazioni di alunni con DSA, attestato nell'a.s. 2010/2011 allo 0,7%, e salito - senza particolari ostacoli da parte dei molti nuovi centri privati di certificazione - fino al 2.9% nell'a.s. 2016/2017 nella media dei diversi ordini di scuola (21).

La diagnosi di ADHD si basa sul comportamento dei bambini e su come essi agiscono e si rapportano a scuola con i loro coetanei e con gli adulti. I bambini più giovani della classe hanno maggiori probabilità di essere diagnosticati con ADHD (22) (23). La data di nascita ha un notevole valore predittivo rispetto alla possibilità di ricevere una diagnosi che può essere erroneamente applicata a causa della confusione sul livello dello sviluppo. La categoria diagnostica può esprimere, in questi casi, solo un'immaturità relativa dello sviluppo, in relazione al gruppo di coetanei in classe, (22) (23). Non sempre tuttavia le differenze nei rendimenti scolastici, nelle capacità attentive e comportamentali dei bambini e degli adolescenti, costituiscono evidenza dell'esistenza di una patologia, e questi risultati sollevano ulteriori preoccupazioni circa i potenziali danni di sovradiagnosi e iper-prescrizione, che comprendono effetti avversi sul sonno, sull'appetito e sulla crescita, oltre ad aumento del rischio di eventi cardiovascolari avversi (22) (23)

In Italia, nella rete di Neuropsichiatria Infantile e Adolescenziale (NPIA), la limitata disponibilità del personale necessario a garantire trattamenti appropriati, anche non farmacologici, solleva grandi preoccupazioni circa la possibilità di erogare cure di qualità. I dati recentemente riportati da Starace - pur con riferimento alla Salute Mentale degli adulti - segnalano che i DSM sarebbero in grado di rispondere correttamente a solo il 56% dell'attuale fabbisogno assistenziale stimato (24), e che la riduzione delle risorse umane, concorre alla creazione di servizi nei quali prescrivere farmaci rischia di essere tra le poche - se non l'unica - opzione terapeutica disponibile (25).

Questi infatti, sulla base di solide prove (27) (28) (29), affermano come il trattamento multimodale con l'intervento sul nucleo familiare debba essere considerato prioritario (18), evitando l'utilizzo esclusivo del farmaco tramite il ricorso al *parent-training*, soprattutto nella fascia di età dai 10 ai 13 anni, in cui si registra il maggior tasso d'incidenza (18).

Nei frequenti casi di comorbidità, in cui i sintomi dell'ADHD si presentano associati altri disturbi, soprattutto della sfera emotiva, è importante integrare il trattamento con un percorso terapeutico efficace, lavorando in particolare sulle risorse dei giovani legate alla gestione delle emozioni e sullo sviluppo di risposte comportamentali alternative a vissuti negativi di ansia o di depressione.

Riflessioni sul modello italiano: un sistema di gestione di eccellenza

Il Protocollo sottolinea la necessità di effettuare con regolarità consulenze sistematiche all'intero team degli insegnanti visto che *"il coinvolgimento degli insegnanti fa parte integrante ed essenziale di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino"* e che è *"necessario il*

potenziamento delle capacità di autocontrollo emotivo degli insegnanti, prima ancora di collaborare con loro per far acquisire un maggior autocontrollo al bambino" (18).

Inoltre, le differenze nella distribuzione dei soggetti ADHD in età evolutiva notificati per Regione, riportati dal Registro ADHD, indicano un'enorme divario nell'utilizzo dello strumento tra le diverse regioni italiane (in Veneto, ad esempio, seicentoseventatré notifiche, in Basilicata solo cinque) (26)

È necessario salvaguardare i limiti posti al rischio di inappropriata e sovradiagnosi posti dal Registro nazionale ADHD e dal Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione.

Le autorità possono e dovrebbero tener conto di tutti questi elementi, nelle riflessioni relative alle politiche sanitarie del Paese. Continuando a focalizzare l'attenzione su uno specifico disagio, la "Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione", il "modello italiano" per il controllo delle somministrazioni di molecole psicoattive a bambini e adolescenti troppo agitati e distratti è fin qui risultato efficace, nonostante i significativi spazi di miglioramento: a fronte di criteri più prudenziali di diagnosi e di trattamento, assai curiosamente, la "malattia" – per noi spesso una costellazione aspecifica di sintomi - presenta un'incidenza ben minore che in tutti gli altri paesi Europei.

Esiste il concreto rischio derivante dell'adozione possibili strategie di "*disease mongering*" da parte di alcune multinazionali farmaceutiche, ovvero di artificiosa modifica dei criteri di diagnosi al fine di ampliare le opportunità di vendita per i farmaci psicoattivi, specie con riguardo ad alcune categorie di persone maggiormente a rischio di medicalizzazione (30).

Il progetto ADHD - gestito per anni dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) e sotto il coordinamento del Ministero della Salute – è ora stato informatizzato, ma è passato direttamente sotto gestione AIFA (31), tradendo così la natura tendenzialmente farmacologica dell'approccio. Il progetto - come è noto - prevede la gestione di un apposito Registro per l'iscrizione di tutti i minori in terapia, un protocollo rigido per la somministrazione dei farmaci, solo in strutture specializzate, protocollo che include moduli di consenso informato comprensibili alle famiglie, e un rigido percorso di diagnosi e presa in carico. Il costo a carico del Ministero Salute dei meccanismi di controllo istituiti per le due molecole per l'iperattività – metilfenidato e atomoxetina - e gestiti dall'ISS, è irrisorio: attualmente, secondo fonti ISS, poco più di 30.000 euro all'anno. È utile sottolineare come con un incremento di spesa assai ragionevole si potrebbe ambire a estendere questo modello – apprezzato tanto dalle Associazioni parentali di genitori con figli ADHD come anche dalle organizzazioni di volontariato socio-sanitario (32) - a un numero maggiore di patologie dell'infanzia/di farmaci utilizzate per curarle, fornendo dati utili anche per facilitare l'applicazione di criteri di appropriatezza più stringenti, anche a migliore tutela degli specialisti coinvolti nel percorso di diagnosi e cura, costantemente esposti a potenziali contestazioni.

Inoltre, il vantaggio di una più appropriata e mirata somministrazione di tutti questi prodotti - potenzialmente pericolosi per effetti collaterali - si potrebbe tradurre anche in un risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale, grazie alla minore incidenza di interventi per problematiche iatrogene causate dall'assunzione di farmaci psicoattivi in età evolutiva.

Alcune nostre proposte

La RSS chiede quindi ai decisori di attivare un percorso di individuazione dei migliori strumenti di tutela dei bambini e degli adolescenti, così da costruire insieme soluzioni finalizzate al riconoscimento delle componenti non puramente biologiche della condizione, all'imparziale valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento farmacologico, e ad anticipare un trend generale di medicalizzazione dei minori che, influenzato anche dagli interessi commerciali,

finisce per pregiudicare sia l'indipendenza di medici e specialisti, che la libertà di scelta terapeutica dei piccoli pazienti/dei loro genitori, costretti a "scelte farmacologiche obbligate", in quasi totale assenza di opzioni alternative accessibili ed efficaci, difendendo nel contempo le peculiarità virtuose del modello italiano.

Più nello specifico, riteniamo utile richiedere quanto segue:

1. creazione di un sistema informativo NPIA analogo al SISM (Sistema informativo per il monitoraggio e la tutela della salute mentale), che, sulla base di un sistema integrato centrato sul paziente, permetta di monitorare l'attività dei servizi con analisi del volume di prestazioni, di compiere valutazioni epidemiologiche sulle caratteristiche dell'utenza e sui piani di trattamento, di supportare le attività gestionali delle NPIA per valutare il grado di efficienza e di utilizzo delle risorse e di supportare la costruzione di indicatori di struttura, processo ed esito, sia a livello regionale che nazionale;
2. estensione dell'attività di monitoraggio del Registro attualmente in vigore per l'ADHD, che monitora le prescrizioni di metilfenidato e atomoxetina, ad altre tipologie di farmaci prescritti ai minori, specie in modalità off-label, quali – a puro titolo di esempio – antidepressivi e antipsicotici, le cui statistiche di consumo in tutto il mondo occidentale sono documentate in significativa crescita;
3. obbligo di redazione di un report annuale pubblico sulla popolazione minorile diagnosticata e sottoposta a terapie, completo di dettagli circa la tipologia di terapie somministrate, le remissioni dei sintomi, la tipologia di terapie non farmacologiche erogate, etc. (riteniamo che le risorse attualmente allocate, veramente risibili, nonostante l'impegno profuso dalle istituzioni sanitarie, non permetta oggi la redazione di un report a nostro avviso minimamente soddisfacente);
4. necessità di modificare con urgenza la sperequazione nell'accesso alle cure, con riguardo al mancato accesso alle terapie non farmacologiche da parte di molte famiglie residenti in Regioni i cui Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) non le prevedono, o in Regioni ove - pur essendo previste dai LEA - non vengono erogate per carenza/assenza di risorse, e necessità di attuazione e monitoraggio di quanto previsto nel DPCM 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA, all'art. 25 sull' *"Assistenza sociosanitaria ai minori con disturbi in ambito neuropsichiatrico e del neurosviluppo"*;
5. creazione/implementazione di strumenti adeguati per informare la cittadinanza delle risultanze finali di detti report e di altra documentazione utile per contribuire a scelte terapeutiche più consapevoli, informate, e orientate al reale benessere dei minori (ci riferiamo qui – ad esempio – al grave e sopracitato ritardo nell'intervenire sulla vicenda Paroxetina®) (7) (8);
6. avviare un percorso di confronto con le istituzioni sanitarie di altre nazioni, al fine di rendere noto e valorizzare al meglio, anche in un'ottica di utile cooperazione inter-europea, il modello di controllo adottato in Italia;
7. in ultimo, anche in relazione al possibile uso inappropriato di queste molecole in modalità di "auto-medicazione" – con riferimento al citato rapporto ESPAD - valutare una campagna nazionale di informazione/sensibilizzazione/prevenzione, per la quale i nostri esperti sono eventualmente a disposizione – a titolo del tutto gratuito - in affiancamento a quelli del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità (si rimanda in proposito anche all'All. 1, su possibili fattori di rischio per ADHD, in parte evitabili, e all'All. 2, su informazioni terapeutiche desumibili da recenti revisioni della letteratura internazionale).

Per concludere, ricordiamo che il Rapporteur delle Nazioni Unite, il Dott. Dainius Pūras, sottolinea, nel recente rapporto UN, che condizioni strutturali come povertà, discriminazione e violenza siano le cause più profonde alla radice del disagio mentale e della sofferenza a cui, *"troppo spesso vengono fornite risposte individualizzate, immediate, influenzate da un paradigma esclusivamente biomedico che ignora i trattamenti alternativi, sottovaluta il ruolo della psicoterapia e di altri trattamenti psicosociali e, cosa più importante, non affronta i fattori determinanti che contribuiscono ad una cattiva salute mentale. [...] La sovramedicalizzazione è particolarmente dannosa per i bambini e le tendenze globali per medicalizzare complesse*

questioni psicosociali e di salute pubblica nell'infanzia dovrebbero essere affrontate con più forte volontà politica" (33)

La Rete Sostenibilità e Salute

Bibliografia:

1. Storebo OJ et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012069.
2. Moran LV et al. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *New Engl J Med* 2019;380:1128–38.
3. "Consensus Internazionale: ADHD e abuso nella prescrizione di psicofarmaci ai minori", Ospedale Molinette San Giovanni Battista di Torino, gennaio 2005 - <https://www.giulemanidaibambini.org/area-scientifica/consensus-adhd>
4. Bachmann, C. J., Aagaard, L., Burcu, et al., (2016) Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005–2012. *European Neuropsychopharmacology*, 26(3), 411-419.
5. Fonte: http://www.ansa.it/saluteebenessere/notizie/rubriche/salute_bambini/medicina/2016/03/10/s-empire-piu-antidepressivi-a-minorenni-40-in-sette-anni_22748441-9887-4745-a9ec-7d3b7903b5bb.html
6. Progetto PRISMA (Progetto Italiano Salute Mentale Adolescenti), indagine sulla prevalenza dei disturbi mentali in un campione di preadolescenti https://emedea.it/ufficio_stampa/files/prisma_2.pdf
7. Le Noury J, Nardo J, Healy D, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. 2015;351 doi: 10.1136/bmj.h4320. (Published 16 September 2015)
8. Fonte: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-sullutilizzo-degli-antidepressivi-16052017>
9. Kraus L et al. (2016) "ESPAD Report 2015: results from the European school survey project on alcohol and other drugs." *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*.
10. Russell, A. E., Ford, T., Williams, R., & Russell, G. (2016). The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(3), 440-458.
11. Rowland, A. S., Skipper, B. J., Rabiner, D. L., Qeadan, F., Campbell, R. A., Naftel, A. J., & Umbach, D. M. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3), 213-222.
12. Kim, M., King, M. D., & Jennings, J. (2019). ADHD remission, inclusive special education, and socioeconomic disparities. *SSM-Population Health*, 100420.
13. World Health Organization. (2014). Social determinants of mental health.
14. Wilkinson, R., & Pickett, K. (2011). *The spirit level: Why greater equality makes societies stronger*. Bloomsbury Publishing USA.
15. Wilkinson, R., & Pickett, K. (2019). *The inner level: How more equal societies reduce stress, restore sanity and improve everyone's well-being*. Penguin Press.
16. Bowers, A. P., Strelitz, J., Allen, D. J., & Donkin, A. (2012). *An Equal Start: Improving Outcomes in Children's Centres: an Evidence Review*. UCL Institute of Health Equity.
17. Marmot, M., & Bell, R. (2012). Fair society, healthy lives. *Public health*, 126, S4-S10.
18. Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Pietro Panei, Elena Germinario, Ilaria Iтро, Massimo Marzi, Massimiliano Bugarini 2009, iii, 58 p. Rapporti ISTISAN 09/20.
19. Gøtzsche, P. (2013). *Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare*. New York (Radcliffe).
20. Frances, A. (2013). *Primo, non curare chi è normale: Contro l'invenzione delle malattie*.

Bollati Boringhieri.

21. MIUR – Ufficio Statistica e Studi: dati nazionali alunni con DSA a.s.2016/2017
22. Koutsoklenis, A., Honkasilta, J., & Brunila, K. (2019). Reviewing and reframing the influence of relative age on ADHD diagnosis: beyond individual psycho (patho) logy. *Pedagogy, Culture & Society*, 1-17.
23. Morrow, R. L., Garland, E. J., Wright, J. M., Maclure, M., Taylor, S., & Dormuth, C. R. (2012). Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *cmaj*, 184(7), 755-762.
24. Salute mentale. Con il personale attuale coperto solo il 55,6% del fabbisogno di assistenza nei Dsm, *Quotidiano Sanità*, 24 Giugno 2019 https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=75190
25. Starace F et al. "Does mental health staffing level affect antipsychotic prescribing? Analysis of Italian national statistics." *PLOS ONE* (13.2)2018: e0193216.
26. Germinario EAP, Arcieri R, Marzi M, Panei P, Vella S. Registro nazionale ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder): dati dal 2007 al 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/37) http://old.iss.it/binary/adhd/cont/Registro_nazionale_dell_ADHD_2007_2016.pdf
27. Bjornstad, G. J., & Montgomery, P. (2005). Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
28. Zwi, M., Jones, H., Thorgaard, C., York, A., & Dennis, J. A. (2011). Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
29. Watson, S. M. R., Richels, C., Michalek, A. P., & Raymer, A. (2015). Psychosocial treatments for ADHD: A systematic appraisal of the evidence. *Journal of attention disorders*, 19(1), 3-10.
30. *BMJ* 2013; 347 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7028> (published 27 November 2013)
31. Determinazioni relative ai medicinali a base di atomoxetina e dimetilfenidato indicati per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) - *Gazzetta Ufficiale* n.113 del 16 maggio 2019
32. AIFA Onlus (www.aifaonlus.it) - Comitato Giù le Mani dai Bambini (www.giulemanidai Bambini.org)
33. United Nation, Right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health, 12 April 2019, HRC/41/34 (https://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/HRC/41/34)

Rete Sostenibilità e Salute: chi siamo?

Siamo un insieme di associazioni che da anni si impegnano in maniera critica per proteggere, promuovere e tutelare la salute. Ogni associazione ha la sua storia e le sue specificità, ma siamo accomunati da una visione complessiva della salute e della sostenibilità.

1. Comitato Giù le Mani dai Bambini ONLUS

2. Sportello Ti Ascolto – Rete di Psicoterapia Sociale
3. Fondazione Allineare Sanità e Salute
4. AsSIS – Associazione di studi e informazione sulla salute
5. Associazione Dedalo 97
6. Associazione Frantz Fanon
7. Associazione Medici per l'Ambiente – ISDE Italia
8. Associazione per la Decrescita
9. Associazione Scientifica Andria
10. Centro Salute Internazionale-Università di Bologna
11. Federspecializzandi
12. Fondazione per la Salutogenesi ONLUS
13. Medicina Democratica ONLUS
14. Movimento per la Decrescita Felice
15. NoGrazie
16. Osservatorio e Metodi per la Salute, Università di Milano-Bicocca
17. People's Health Movement
18. Psichiatria Democratica
19. Rete Arte e Medicina
20. Rete Mediterranea per l'Umanizzazione della Medicina
21. Saluteglobale.it
22. Slow Food Italia
23. Slow Medicine
24. SIMP Società Italiana di Medicina Psicosomatica
25. Italia che cambia
26. Vivere sostenibile

Media relation Rete Sostenibilità e Salute

- Portavoce: Jean-Louis Aillon - rete@sostenibilitaesalute.org

- Sito: www.sostenibilitaesalute.org

- Pagina Facebook: [Rete Sostenibilità e Salute](#)

- Video: [La rete Sostenibilità e Salute](#); [La Carta di Bologna \(spot\)](#), [Presentazione della Carta di Bologna](#)

POSITION PAPER DELLA RETE SOSTENIBILITÀ 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 disturbi 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 osservative 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.