



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO E RESPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por
Diogo André Gonçalves Leitão
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE
ATENÇÃO E RESPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho submetido por
DIOGO ANDRÉ GONÇALVES LEITÃO
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Carla Ascenso

fevereiro de 2017

“I suppose it will all make sense when we grow up”

Bill Watterson

Ao meu avô Albano Leitão

Às minhas sobrinhas Mariana e Mafalda Cabeleira

AGRADECIMENTOS

Queria começar por agradecer à minha orientadora Prof. Doutora Carla Ascenso, por ter aceite o desafio e ajudado a fazer esta dissertação. Mas agradecer-lhe principalmente pela Professora que foi pois fez-me crescer quer academicamente, quer enquanto pessoa e por isso estou-lhe extremamente grato.

Ao Professor Doutor José Martins dos Santos pela paciência, simpatia, disponibilidade e orientação tudo atributos do grande Professor que foi.

A todos os Docentes e não Docentes que contribuíram neste excelente período que foi a minha formação académica.

A todos os meus colegas de faculdade que me acompanharam, suportaram e me obrigavam a estudar. Pois sem eles não teria aqui chegado foram tempos inesquecíveis.

Ao Dr. Gonçalo Neves pela contribuição para a elaboração desta Tese de Mestrado.

À Catarina França, ao Diogo Rato, à Mafalda Rato, ao Mário Martins, à Mafalda Moura ao Afonso Canha e ao Diogo Pimentel e ao Fábio Morgado por estarem sempre comigo e me ajudarem.

À Eugénia Godinho, à Alexandra Tavares de Moura, à Filipa Laborinho, ao Jorge Rato, ao Rui Nascimento, ao Nuno Carolo e ao Tiago Gonçalves por toda a ajuda. Pois sem os quais sei que não teria chegado tão longe. A todos vós Muito Obrigado!

Aos meus amigos e antigos colegas de Linda-a-Velha que sempre me acompanharam e proporcionaram momentos para a vida.

Ao Ivan Real pois além de um bom colega de laboratório é importante um amigo do qual sem a sua ajuda não teria conseguido.

Ao João Veiga pois muito mais do que um excelente exemplo de Farmacêutico um grande amigo.

À Marta Guia pelo exemplo de pessoa mais responsável, dedicada e excelente amiga que tanto me ajudou.

À minha avó Alda Leitão, ao meu avô Albano Leitão e à minha avó Celeste Gonçalves por me terem educado, e especialmente terem sempre acreditado em mim.

Aos meus pais pelo seu sacrifício, amor incondicional, apoio, compreensão, e serem a razão pelo qual nunca desisti de lutar pelo que queria.

À minha irmã esteve sempre comigo e nunca me deixou de apoiar. Por ser o melhor exemplo de pessoa que podia ter e um dia espero poder estar à sua altura.

Ao José Mário, um “irmão emprestado”, por todo o seu apoio e por tudo o que me ensinou.

E por fim às minhas sobrinhas pois não podia ter tido mais sorte do que ter-vos na minha vida e por me darem vontade de crescer enquanto pessoa e querer lutar por um futuro que mereçam.

A todos vocês um muito obrigado.

RESUMO

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção é, atualmente, considerada a desordem psiquiátrica infantil mais comum. A sua prevalência a nível mundial estima-se que seja de 5,29% em crianças e 2,5% nos adultos. Tendo em conta o elevado impacto socioeconómico que a doença pode acarretar, torna-se imperativo conhecer a doença e as terapêuticas disponíveis.

O primeiro relato conhecido sobre a PHDA remonta ao ano de 1728, pelo médico Alexander Crichton, que observou dificuldades de algumas crianças em manter uma concentração constante a determinado objeto. Desde então e até aos dias de hoje, tem-se assistido a um aumento de conhecimento quer das causas quer de ferramentas de diagnóstico.

As terapêuticas farmacológicas para a PHDA têm vindo a desenvolver-se, desde a primeira utilização de dl-Anfetamina pelo médico Charles Bradley em 1937, tanto a nível de princípios ativos, como de formulações farmacêuticas com o objetivo de diminuir fatores como a intensidade e quantidade de reações adversas, cumprimento da terapêutica, entre outros.

Adicionalmente, têm vindo a surgir avanços nas terapêuticas não farmacológicas, como a terapia Cognitivo-Comportamental ou a suplementação com Omega-3. Porém, esta abordagem parece surgir como um complemento da terapia farmacológica, uma vez que de forma isolada parece não demonstraram ser um tratamento clinicamente significativo.

Palavras-chave: Perturbação|Hiperatividade|Défice|Atenção|Terapêuticas|Diagnóstico

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder is currently considered the most common disease among children around the world. its prevalence is estimated to be 5,29% on children and 2,5% on adults. Considering the socioeconomic impact of the disease it's imperative that we know about the disorder and the therapy available.

As for the disease the first account about ADHD goes back to 1728 and was made by the doctor Alexander Crichton, that observed some children with difficulties sustaining suffice attention to a certain object. Since then, until nowadays, the knowledge of the pathology as improved from its causes to methods of diagnose.

Likewise, the pharmacological therapy as also improved, since the first administration of dl-Amphetamine by the doctor Charles Bradley in 1937, whether on new active ingredient or available formulations with the objective to diminish factors like the intensity and quantity of adverse reactions, and misuse among others.

The non-pharmacology therapy has also been innovating as it can be seen in the Cognitive Behavioural therapy and the use of supplements of Omega-3. However, they must be considered as complements to the pharmacological therapy, because they didn't show significant clinical results by themselves.

Keywords: Attention|Deficit|Hyperactivity|Disorder|Therapeutic|Diagnosis

ÍNDICE GERAL

RESUMO	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE GERAL	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	6
INTRODUÇÃO.....	7
DESENVOLVIMENTO.....	9
PERSPETIVA HISTÓRICA DA PHDA.....	9
DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO.....	19
Definição de PHDA de Acordo Com a Organização Mundial de Saúde.....	19
Critérios de Diagnóstico Definidos pela OMS	19
Definição de PHDA de Acordo Com a Associação Americana de Psiquiatria	20
Comparação de Definições e Critérios de Diagnóstico.....	21
DISTINÇÃO DE TRAUMA E PHDA	23
PREVALÊNCIA	23
ETIOPATOLOGIA.....	25
TERAPÊUTICAS.....	27
Terapêutica Farmacológica	27
Terapêuticas Não Farmacológicas	50
CONCLUSÃO.....	55
BIBLIOGRAFIA	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relação da Enzima PI3K γ com os sintomas da PHDA.	26
Figura 2 - Estruturas Químicas da Noradrenalina, Dopamina, d-Anfetamina e l-Anfetamina.	27
Figura 3. Hidrólise da Lisdexanfetamina em l-Lisina e d-Anfetamina.	28
Figura 4. Dimesilato de lisdexanfetamina e produtos da sua hidrólise enzimática em l-lisina e d-anfetamina.	30
Figura 5. Mecanismo de Ação da Anfetamina.	31
Figura 6. Estrutura Química do Metilfenidato e os seus Isómeros.	32
Figura 7. Mecanismo de Ação do Metilfenidato.	36
Figura 8. Mecanismo de Ação da Atomoxetina.	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Forma Farmacêutica de Lisdexanfetamina Autorizadas em Portugal..	28
Tabela 2. Formas Farmacêuticas de Metilfenidato Comercializadas em Portugal.....	32
Tabela 3. Comparação de valores farmacocinéticos das 3 Formas Farmacêuticas comercializadas em Portugal.	35
Tabela 4. Formas Farmacêuticas de Atomoxetina Comercializadas em Portugal.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAP	Associação Americana de Psiquiatria
ADHD	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (<i>Attention Deficit Hyperactive Disorder</i>)
AMPc	Adenosina 3',5' –monofosfato cíclico
ATP	Adenosina Trifosfato
ATPase	Enzima Adenosinatrifosfatase
CREB	Fator de Transcrição em Resposta do AMPc
d-	Dextrogiros
DEA	Drugs Enforcement Administration
DHA	Ácido docosahexaenóico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EPA	Ácido Eicosapentanoico
FDA	Food and Drug Administration
h	Horas
ICD	Classificação Internacional de Doenças (<i>International Classification of Diseases</i>)
IGF-1	Somatomedina
l-	Levogiro
MAO	Monoamina Oxidase
mg	Miligramas
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PI3k γ	Fosfoinositol-3-Cinase
REM	Movimento Rápido dos Olhos (<i>Rapid Eye Movement</i>)
VMAT2	Transportador Vesicular de Monoaminase
OROS	Sistema Osmótico de Libertação Oral Controlada (<i>Osmotic Controlled Release Oral Delivery System</i>)

INTRODUÇÃO

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é a desordem psiquiátrica infantil mais comum e investigada (Singh, 2008). Estima-se que afete cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos a nível mundial, o que é consensual com dois pequenos estudos Portugueses que indicavam uma prevalência de 4-5% nas crianças Portuguesas (Luís Oliveira, Marcelino Pereira, Maria Medeiros, 2015). Não deixa de ser, no entanto, uma perturbação que suscita debate, nomeadamente nos aspetos relacionados com a sua etiologia, validade do diagnóstico e a utilização de estimulantes em crianças (Filipe, 2016). A evolução histórica desta discussão poderá ser consultado mais à frente no capítulo Perspetiva Histórica da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, discussão essa que teve início com aquele que é considerado o primeiro relato medicamente revelante pelo médico Sir George Still, em 1902, e que continua um tema atual.

Os estudos sugerem que as crianças com PHDA desde cedo demonstram mau aproveitamento escolar (sendo que a capacidade de leitura e a aritmética as mais afetadas), dificuldades de socialização e problemas de autoestima, havendo a possibilidade de todos estes problemas transitarem para a adolescência. Nalguns casos verifica-se haver uma diminuição da sintomatologia com a idade, no entanto, continua a evidenciar-se uma tendência em falhar em disciplinas que requerem mais atenção e o sucesso das avaliações a manter-se aquém dos adolescentes sem a perturbação, o que se reflete, mais tarde, num maior tempo para completar o ensino secundário, na manifestação de dificuldades em entrar em instituições de ensino superior. Estudos longitudinais (Loe & Feldman, 2007) sugerem que, entre os indivíduos com PHDA, 25% conseguem ter uma vida normal, a maioria tem dificuldades em aprender e aplicar novos conhecimentos, dificuldades com interação social e baixo rendimento escolar, e que 25% acaba por desenvolver psicopatologias e/ou comportamentos antissociais. Os indivíduos adultos com PHDA apresentam dificuldades relacionadas com o exercício da sua profissão (de Graaf et al., 2008), elevado risco de tentativa de suicídio (Furczyk & Thome, 2014) e maior probabilidade de cometer um ato criminoso por impulso, por norma devido a um comportamento antissocial, consumo de álcool e drogas, desemprego e menor educação especialmente em indivíduos com comorbilidade de conduta de desordem. Estão igualmente descritas para estes indivíduos uma maior tendência a envolverem-se em acidentes de viação, serem multados por excesso de velocidade e a apresentarem algumas

dificuldades na aprendizagem e processo cognitivo da operação de veículos. Por esta razão, alguns países como, por exemplo a Noruega e a Suécia, impuseram restrições na atribuição de carta de condução a pessoas com PHDA. Torna-se importante investir no diagnóstico e tratamento da perturbação, tendo isso benefícios socioeconómicos quer para o indivíduo, quer para a sociedade (Koisaari et al., 2015).

Com este trabalho pretende-se conhecer a doença PHDA e desenvolver competências no aconselhamento farmacêutico sobre as terapêuticas com eficácia clínica demonstrada. Tendo em conta a elevada prevalência e impacto ao longo da vida em doentes com PHDA, torna-se crucial a divulgação de informação da perturbação tanto para o público em geral, como para os profissionais de saúde.

DESENVOLVIMENTO

PERSPETIVA HISTÓRICA DA PHDA

A última e quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) define PHDA como “um padrão persistente de inatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento” (American Psychiatric Association, 2013).

A primeira descrição de sintomatologia da PHDA, compatível com os parâmetros atuais, surge em 1798 por Alexander Crichton, médico escocês, no seu Segundo Livro *The Natural and Morbid History of the Mental Faculties* onde o autor descreve a patologia como “A incapacidade de prestar atenção com o grau necessário de constância a um qualquer objeto” e caracteriza como “alteração mórbida”, descrevendo ainda que “a perturbação manifesta-se na infância” e “perturba o desempenho nas atividades escolares” (Lange, Reichl, Lange, Tucha, & Tucha, 2010; Palmer & Finger, 2001).

Em 1845, o psiquiatra Heinrich Hoffmann publica um livro de contos infantis, um dos quais descreve um jantar de família em que a personagem principal, *Fidgety Phill*, é conotada como sendo uma criança agitada. A história começa com o pai a interrogar o filho sobre a sua capacidade de se portar como um cavalheiro e a desafiá-lo a ficar quieto à mesa, pelo menos por uma vez, indiciando haver um histórico prévio de agitação. O autor descreve que *Phill* não presta atenção, um possível indicador de inatenção, e que balança a cadeira até cair, indicador de hiperatividade. É face à análise desta história que alguns autores consideram este um dos primeiros relatos de sintomatologia da PHDA (Lange et al., 2010).

A palestra, *Goulstonian Lecture*, de Sir George F. Still em 1902 na *Royal College of Physicians* é considerado o primeiro relato médico de extrema importância acerca PHDA (Rafalovich, 2001)(Palmer & Finger, 2001). Still descreve crianças com “defeito de controlo moral”, crianças estas que não apresentam qualquer problema a nível de inteligência mas sim traços de crueldade e maldade perante os outros, inveja, indisciplina, desonestidade, falta de paixão, destruição aleatória, ausência do sentimento de remorso e procura por satisfação imediata sem preocupação pelo bem-estar dos outros, imoralidade sexual (Luff, 1897). Porém, e segundo Eric Taylor (Taylor, 2011), o trabalho de Sir George Still não é citado por ninguém até à década de 1970, altura em que se verifica um aumento do interesse na hiperatividade e se iniciam os estudos.

Na década de 1920 começam a surgir descrições de sintomas, que mais tarde viriam a ser importantes na categorização da PHDA. Tregold, membro sénior da Comissão Real Inglesa sobre Deficiência Mental, descreve a existência de uma deficiência mental física no seio escolar de crianças com um comportamento “anti-escola”, com uma insuficiente concentração e/ou vontade para ultrapassarem obstáculos, com manifestações de falta de memória e com ações resultantes de desejos e impulsos e não de um propósito deliberado e racional. Ao contrário do que se pensava, Tregold defende que a causa deste tipo de comportamento é devido a um ligeiro dano cerebral, que sugere ter ocorrido durante o nascimento, em vez de falta de disciplina ou falha de carácter. Adicionalmente, descreve que as estas crianças apresentam um tamanho e formato de cabeça diferente das restantes, falta de coordenação e anomalias no palato. Tregold defende ainda que a causa da doença seria uma alteração da parte do cérebro responsável pelo controlo moral, e que, sendo uma parte mais recente da evolução do cérebro, estaria mais suscetível a sofrer danos. Salienta ainda que não se trata de uma doença característica das classes mais baixas da sociedade, mas que, por ser uma alteração orgânica, afetaria todas as classes da sociedade.(Mayes & Rafalovich, 2007).

Em 1922, Tregold e outros investigadores concentram-se nos efeitos neurológicos e comportamentais em crianças que sobreviveram à encefalite letárgica (Mayes & Rafalovich, 2007). A encefalite letárgica surge entre 1917 e 1918, foi pandémica durante 10 anos e estima-se que tenha afetado 5 milhões de pessoas. Nunca se determinou a sua causa, suspeitando-se que se tratava de um tipo de vírus influenza. Com a encefalite letárgica estão relacionados efeitos psiquiátricos tais como alterações de humor, episódios maníacos e depressão, euforia, aumento do desejo sexual, exibicionismo, transtorno parafilico, alucinações, metamorfopsia, *witzelsucht* (tendência para fazer piadas e/ou comentários inapropriados) e síndrome Korsakoff. O conhecimento desta doença foi útil na medida em que permitiu compreender e estabelecer a relação entre os danos físicos e os impactos psicológicos apresentados nos indivíduos. Após recuperação da doença, 70% dos indivíduos demonstraram sintomas alguns dos quais novos. Entre eles destaca-se Parkinson pós-encefalite letárgica e, a nível psiquiátrico, 50% a 100% dos indivíduos demonstravam comportamentos obsessivo-compulsivo, alterações de personalidade, transtorno parafilia, ansiedade. Como principais consequências, foram descritas alterações de humor, episódios maníacos recorrentes, episódios de depressão e bipolaridade. No entanto, alguns autores referiam que estes pacientes sofrem de hiperatividade ao invés de episódios maníacos. Enquanto nos adultos o mais comum era

uma manifestação de sonolência, nas crianças acontecia o oposto. Demonstravam inversão do ciclo de sonos, pois tinham insónias durante a noite e dormiam durante o dia. Ao invés de Parkinson pós-encefalia letárgica, as crianças apresentavam desordem de conduta e “tiques”. Devido à desordem de conduta, apresentavam desobediência, cometiam atos danosos e destrutivos para com pessoas e animais, comportamentos autodestrutivos e apresentavam também cleptomania, piromania, coprolalia, exibicionismo, sexualidade precoce e agressiva (Cheyette & Cummings, 1995). Apesar de doenças distintas, a encefalite letárgica torna-se importante devido ao interesse gerado em crianças hiperativas e ao relacionar uma possível causa da Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade (Lange et al., 2010).

Em 1932, Kramer e Pollnow, que trabalhavam no Hospital Psiquiátrico de Berlim, distinguem os sintomas da encefalite letárgica daquilo que chamam síndrome hipercinético. Os sintomas atribuídos ao Síndrome hipercinético são de carácter caótico, falta de concentração, poucos objetivos orientados, elevada distração, andar sem rumo e os pacientes não demonstravam persistência nas atividades muitas das vezes provocados por estímulos. Ocasionalmente demonstravam irritabilidade, variação de humor, inclinação para atitudes de raiva e/ou agressão e em contexto escolar apresentavam bastantes dificuldades.

Em 1938, Kramer apresenta o estudo *On motor disorder in children* sobre crianças com Síndrome Hipercinético, onde descreve uma desordem de mobilidade, falta de concentração, irritabilidade acompanhada de acessos de raiva, dificuldades de aprendizagem e carácter rígido. Em ambos os estudos a idade em que se notava maior manifestação dos sintomas era aos 6 anos de idade (Neumarker, 2005).

Em 1937, o médico psiquiatra Charles Bradley assume o cargo de Médico Diretor da Casa Para Crianças Emma Pendleton Bradley, em Rhode Island, uma das primeiras instituições do género dedicada ao cuidado de crianças com comportamentos de desordem (Strohl, 2011) onde, como meio de diagnóstico, era usado a pneumoencefalografia que causava dores de cabeça após o procedimento. Charles Bradley acreditava que poderia reduzir as dores de cabeça ao estimular o plexo coróide com benzedrina, nome comercial de uma mistura racémica dl-anfetamina (Faaborg, 2000). Em *Behavior Of Children Receiving Benzedrine* Charles Bradley descreve os resultados que obteve na análise de 30 crianças, então admitidas no hospital devido ao seu comportamento, das quais 21 eram rapazes e 9 raparigas com idades compreendidas entre os 5 e 14 anos. As crianças demonstravam dificuldades de aprendizagem, algumas

de comportamento, uma demonstrava sinais de esquizofrenia e uma outra um comportamento agressivo. Não obstante, no global todas as crianças aparentavam um nível de inteligência dito “normal”. Estas crianças foram observadas individualmente, por uma enfermeira, ao longo de três semanas, sem que se apercebessem. A primeira e terceira semana do estudo serviram como controlo. Durante a segunda semana foram administradas doses de benzedrina pela manhã. A observação mais notória foi o comportamento das crianças durante a semana de administração, onde catorze demonstraram maior interesse na matéria lecionada nas aulas. Bradley realça que os efeitos surgiram no primeiro dia de toma e desapareceram no primeiro dia da terceira semana. Nas restantes crianças, oito demonstraram algum melhoramento escolar e mudanças temporárias na sua personalidade, cinco não demonstraram quaisquer melhorias escolares mas sim mudanças comportamentais e uma não tinha idade para frequentar a escola. Quanto à resposta emocional, Bradley adverte que os problemas de conduta das crianças se deviam a muitos casos de má adaptação emocional. Porém, em quinze das trinta crianças observou uma repressão à sua resposta emocional com a toma de benzedrina, originando menores alterações de humor, maior passividade e maior atenção ao meio envolvente. Enquanto três das crianças choravam mais frequentemente durante o efeito da benzedrina, outras duas demonstravam expressões de preocupação e uma demonstrou-se mais hiperativa, agressiva e irritável. Ao administrar um estimulante, Bradley, esperava uma maior atividade motora, algo que aconteceu em três das trinta crianças que demonstraram maior agitação, inclusive na fala. Nas restantes, a resposta foi mista, sendo que algumas demonstraram menor atividade física e outras um ligeiro aumento. Relativamente à duração do efeito da benzedrina, Bradley refere que começava 30 a 45 minutos após a toma e tinha um desaparecimento gradual ao fim de 6 a 12 horas após a toma única da manhã. Algumas crianças apresentaram dificuldades em adormecer o que fez sugerir que o efeito poderia estender-se a 16 ou mais horas. Bradley chegou à conclusão de que 20 mg, em dose única pela manhã, de sulfato de benzedrina seria a dose máxima indicada que refletia os efeitos desejados sem consequências fisiológicas nas crianças. Em oito casos apenas foi possível administrar 10 mg, uma vez que doses maiores originavam problemas gastrointestinais. Contudo, em dois destes casos notou-se que 10 mg se revelaram insuficientes para atenuar os sintomas. Um dos rapazes tolerava 30 mg pelo que mantiveram esta dose durante uma semana, não havendo assim aparentemente relação entre a idade, peso e a dose administrada. (Bradley, 1937). É importante salientar que, em 1935, a Farmacêutica Smith, Kline & French adquire o sulfato de benzedrina e

fornece amostras gratuitas a quem estudasse os efeitos estimulantes a nível respiratório e de aumento de “performance” cerebral. No entanto, Bradley utilizou as amostras de sulfato de benzedrina para outro fim, o tratamento das dores de cabeça causadas pela pneumoencefalografia.

Em 1941, Charles Bradley volta a estudar o efeito da benzedrina, mas numa população maior, com o objetivo de substanciar as suas observações. O trabalho de Bradley passou despercebido ao longo de décadas por não ter conseguido identificar a causa orgânica dos distúrbios e definir para que tipos de doenças mentais a benzedrina deveria ser usada. Contudo, permitiu um avanço ao relacionar a utilização de estimulantes, como as anfetaminas, no tratamento de crianças com dificuldades de aprendizagem e comportamentais além de que forneceu um modelo de estudo científico para observação e experimentação (Strohl, 2011).

Na década de 50, e inspirado pelo trabalho de Charles Bradley, o médico psiquiatra Maurice Laufer propôs-se definir a síndrome de hiperkinética e a sua causa. Laufer e colegas afirmam tratar-se de um síndrome com consequências semelhantes a doentes que sofreram traumas na cabeça, doenças infecciosas entre outros mas que nunca padeceram do mesmo. Esta equipa identificou os sintomas falta de atenção, capacidade de concentração, variação de performance, impulsividade e falta de premeditação, incapacidade de suportar atrasos na gratificação de feitos, irritabilidade, explosividade, pouca tolerância à frustração, pouco trabalho desenvolvido na escola e pouca habilidade visual-motora expressa em dificuldades de aritmética, escrita e leitura. Esclareceram que a presença dos sintomas não era suficiente para diagnóstico pois cada um por si só e combinados podiam ter como origem problemas emocionais. Outras possíveis causas apontadas seriam problemas durante o parto, relação com os pais ou contextos académicos. Ao nível fisiológico, acreditavam tratar-se de um défice na modulação do estímulo no diencéfalo que concluíram ao estudar alterações de comportamento e ao realizar eletroencefalogramas com fotoestimulação, sob administração de metrazol, que indicavam a capacidade do diencéfalo de filtrar estímulos externos. O trabalho de Maurice Laufer torna-se, assim, importante por salientar que se tratava de uma disfunção e não apenas de um dano cerebral, bem como pela investigação da utilização de anfetaminas enquanto tratamento (Faaborg, 2000). Não se pode deixar de referir que o trabalho de Laufer, tal como a área da psiquiatria na altura, era influenciado pela visão de Sigmund Freud, levando os autores a recomendar que os tratamentos não deveriam ser exclusivamente farmacológicos (Mayes & Rafalovich, 2007).

Em 1944, Leandro Panizzon sintetiza pela primeira vez o metilfenidato, um análogo estrutural da anfetamina, e em 1954 é registado pela Ciba-Geigy Pharmaceutical Company com o nome ritalina, inspirado no nome Rita, mulher de Leandro Panizzon. O metilfenidato foi inicialmente utilizado no tratamento da fadiga crónica, letargia, estados depressivos, comportamento senil, psicoses associadas com depressão e narcolepsia (Lange et al., 2010).

Os primeiros relatos da utilização de metilfenidato são de Laufer e Denhoff, em 1957, que referem a possibilidade de se usar ritalina como alternativas à anfetamina. Porém, o primeiro estudo empírico surge em 1958, pelos autores Zimmerman e Burgemeister, que procuravam um estimulante alternativo à anfetamina com menores efeitos secundários. No estudo participaram 108 crianças e adultos com “problemas emocionais”, incluindo hiperatividade. Em metade dos sujeitos foi administrado metilfenidato e nos restantes reserpina. A reserpina apresentou melhores resultados ao reduzir atividade nos indivíduos, mas provocou mais efeitos secundários. É então confirmada a eficácia do metilfenidato no tratamento de desordens de comportamento em crianças e subsequentemente é aprovado pela FDA, em 1961, ultrapassando a utilização de anfetaminas e tornando-se num medicamento de primeira linha (Baumeister, Henderson, Pow, & Advokat, 2012).

Em 1959, Knobel, Wolman e Mason combinaram testes neuropsicológicos com eletroencefalograma e examinação neurológica. Examinaram 40 crianças com problemas de comportamento das quais 23 apresentavam-se hiperativas, 8 tinham sintomatologia mista e 9 eram hipocinéticas. Concluíram que nenhum dos exames tinha capacidade de diferenciar fielmente as hiperativas das não hiperativas. Contudo, todos os indivíduos definidos como hiperativos que obtiveram resultados positivos nos testes psicológicos foi por apresentarem anormalidades no seu eletroencefalograma ou nos sinais neurológicos. Knobe descreve também sintomatologia neurológica e psicológica semelhante à atual PHDA, relatando sintomas como “impulsividade, agressividade, distorção da perceção e hiperatividade”. Argumentou que a causa não podia ser apenas uma disfunção encefálica, pois justifica que os sintomas seriam maiores. Para Knobe as zonas afetadas do cérebro eram as corticais do lóbulo frontal e temporal, responsáveis pelo controlo (Baumeister et al., 2012).

Em 1963, Eisenberg e Conners publicam o primeiro artigo sobre a utilização de metilfenidato no tratamento de crianças perturbadas. Foram estudadas 81 crianças provenientes de uma casa de acolhimento e de um centro de tratamento psiquiátrico. As

crianças que estiveram sob tratamento com metilfenidato demonstraram melhoramentos significativos. Este estudo inovou por ter sido duplamente cego: por um lado ninguém sabia quais as crianças que estavam a receber tratamento, por outro administrou-se um placebo a metade das crianças participantes. Neste estudo foram contabilizados os relatos dos pais e responsáveis por cuidar das crianças. Mais tarde Eisenberg comentava ter ficado impressionado com as melhorias significativas da terapêutica com metilfenidato comparando com outros estudo seu sobre o efeito da psicoterapia do qual não registou melhorias significativas.

Nos anos sessenta começa a surgir um movimento de vários autores que consideram incorreto o termo “dano mínimo cerebral”, utilizado desde o início do século vinte por alguns neurologistas para caracterizar a PHDA e que se mantinha na altura em vigor, pelo facto dos estudos sugerirem não haver correlação entre danos no cérebro e desordem hipercinética. Inicia-se então a adoção do termo “disfunção mínima cerebral”, descrito por Clements, em 1966, numa conferência organizada pelo Instituto Nacional de doenças Neurológicas e Cegueira: “O termo síndrome da disfunção mínima do cérebro refere-se [...] a crianças com inteligência ligeiramente abaixo, normal ou acima da média com certas incapacidades de aprendizagem ou comportamento associadas a desvios da função do sistema nervoso central. São várias as combinações de diminuição na percepção, conceptualização, linguagem, memória e controlo da tenção, impulso ou funções motoras” (Faaborg, 2000). O conceito de disfunção mínima cerebral destacava os fatores neurológicos, no qual incluíam lesões por hipoxia pré-natal ou pós-natal ao invés de causas como fatores ambientais e sociais. Persistiu durante quase vinte anos, apesar de desde cedo ser contestado por nem sempre uma disfunção cerebral provocar hiperatividade. Por ser um termo demasiado generalista e pouco fundamentado entrou em desuso nos anos oitenta (Lange et al., 2010).

É em 1967 que se dá um marco importante na área da psicofarmacológica pediátrica, com o financiamento de investigação pela *National Institute of Mental Health* (NIMH), uma agência federal dos Estados Unidos da América responsável por investigar doenças mentais, visto que a indústria farmacêutica não via rentabilidade financeira nesta área e por se considerar a administração de medicamentos psiquiátricos em crianças ser pouco ética. O financiamento em questão é atribuído a Keith Connors para estudar os efeitos de estimulantes em crianças com distúrbios de comportamento. NIMH conclui, então, haver necessidade de estudar e comparar várias classes farmacológicas como estimulantes, fenotizinas, antidepressivos e ansiolíticos. Insiste que têm de ser estudos de

longo termo, ou seja, superiores a 8 semanas e de preferência com mais de 8 anos. No final dos anos sessenta estimou-se que 150,000 a 200,000 crianças nos Estados Unidos da América estivessem a ser tratadas com estimulantes, equivalente a aproximadamente 0,002% da população de crianças norte americanas (Faaborg, 2000).

Em 1968 surge a primeira definição de hiperatividade no DSM-II com a identificação “Reação Hiperkinética da Infância” descrevendo como “Desordem caracterizada por excesso de atividade, inquietação, distrações, tempo reduzido de atenção especialmente em crianças; por norma diminui com a adolescência” (Lange et al., 2010)

Em 1972, a psicóloga Canadiense Virginia Douglas argumenta que os sintomas mais importantes são o déficit de atenção e a dificuldade em controlar impulsos, reduzindo assim a atenção na hiperatividade enquanto sintoma predominante no diagnóstico. Sendo que, de acordo com Douglas, a sintomatologia de falta de atenção e dificuldade em controlar impulsos eram as que mostravam melhoras significativas aquando tratadas com estimulantes.(Lange et al., 2010)

Com o aumento epidémico do consumo de anfetaminas nos Estados Unidos da América o Congresso Americano instrui a DEA, *Drug Enforcement Administration*, para reclassificar as anfetaminas e o metilfenidato como *Schedule Drugs II* o que obrigou a uma regulação de prescrições e a criação de uma quota de produção, ou seja, a indústria farmacêutica precisava de requerer à DEA para poder produzir estes e outros estimulantes. Para além de monitorizar a produção, a DEA era igualmente responsável pela análise e distribuição a nível nacional.

O metilfenidato começava a ter uma imagem negativa na opinião pública, mas atinge o pico de contestações no ano de 1975, através de publicações controversas e com falta de fundamentação. Destacou-se o livro *Why Your Child is Hyperactive*, de Feingold, onde o autor argumentava a causa da hiperatividade ser o consumo de corantes e outras toxinas na alimentação. Outro livro que também causou controvérsia neste período e largamente criticado foi *The myth of the Hyperactive Child and Other Means of Child Control* dos Jornalistas Peter Schrag e Diane Divosky, que acusam professores, médicos e pais de quererem colocar um “colete de forças” através de medicação nas crianças (Faaborg, 2000)

Em 1975, o médico sociólogo Peter Conrad escreveu o artigo *The Discovery of Hyperkinesis*, onde refere uma velha tendência social de medicar o que via como problemático. Argumenta que a medicação com estimulantes se podia comparar a

silenciar não-conformistas políticos ou heréticos. Conrad acusa o excesso de campanhas de marketing pela Indústria Farmacêutica com o objetivo de aumentar as vendas e o respetivo lucro. Acusa a Associação Para Crianças Com Dificuldades De Aprendizagem de ter um papel lobista ao incentivar o consumo de estimulantes como forma de tratamento para crianças hipercinéticas (Conrad, 1975).

No ano de 1978, Judith Rapoport compara os efeitos de estimulantes, mais especificamente a dextroanfetamina, em grupos de crianças saudáveis, crianças hiperativas e adultos saudáveis. O estudo foca-se nos efeitos de anfetaminas a nível de comportamento, capacidade cognitiva e medidas fisiológicas entre os três grupos distintos e conclui haver uma diminuição do movimento e melhorias na memória. Denota que os efeitos de um fármaco estimulante entre crianças saudáveis e hiperativos são pouco notórios, sendo no entanto mais evidente quando se comparava o grupo de crianças hiperativas com o dos adultos (Rapoport, 1980). O trabalho de Judith Rapoport argumenta que tanto crianças saudáveis como hiperativas melhoram a sua atenção e capacidades matemáticas com a toma de estimulantes levantando a hipótese se existiria algum tipo de diminuição das capacidades mentais em crianças hiperativas (Mayes & Rafalovich, 2007). Também em 1978, Douglas e Peters demonstram que, ao contrário do que se pensava, as crianças hiperativas se distraem por falta de estímulo e não pelo excesso do mesmo. Sugerem que a distração excessiva é característica de quem sofre de dificuldades de aprendizagem, uma vez que a remoção da distração enquanto sintoma continuou a permitir observar o surgimento de casos de hiperatividade. Estes resultados foram interpretados pelos autores do estudo que a facilidade em distrair crianças hiperativas se devia às suas dificuldades de aprendizagem e não a uma hiperatividade (Faaborg, 2000).

É então que, em 1980 e na terceira edição do DSM, a Associação Americana de Psiquiatria decide mudar os critérios de diagnóstico e indica a hiperatividade como o principal sintoma. Passa a identificar a perturbação como “Desordem de Défice de Atenção”, podendo ocorrer com presença ou ausência de hiperatividade. Introduce também um valor mínimo de sintomas para diagnóstico, especifica diretrizes e introduz requerimentos para exclusão de outras psicopatologias infantis. De acordo com Virginia Douglas, foi reconhecida a importância do Défice de Atenção através desta nova identificação (Lange et al., 2010).

Mais tarde, com a revisão do DSM-III, em 1987, são removidos os subtipos e renomeia-se para “Défice de Atenção – Desordem Hiperativa” (em inglês *Attention*

deficit-Hyperactivity Disorder, ADHD) reagrupando assim os sintomas de falta de atenção, impulsividade e hiperatividade para a mesma categoria (Faaborg, 2000).

Durante os anos noventa surgem novos dados, provenientes do desenvolvimento de novas tecnologias que permitiram uma melhor observação do cérebro, e relança-se a discussão de a PHDA ter como causa diferenças a nível cerebral para indivíduos saudáveis apontado a diminuição do tamanho dos circuitos fronto-estriatais. Começam a surgir estudos que apontam para uma componente genética, deixa de reconhecer-se como uma doença que afeta apenas crianças e passa a considerar-se que os efeitos nem sempre atenuam com o passar dos anos (Lange et al., 2010).

Na sua mais recente edição, publicada em 1994, o DSM-IV passa a incluir a presença de sintomas em pelo menos dois locais distintos para se efetuar o diagnóstico, casa e escola (Faaborg, 2000) ou casa e local de trabalho, visto já ser aceite a perturbação manifestar-se em adultos (Lange et al., 2010). Introduz duas subcategorias, a inatenção e o hiperativo-impulsivo, criando assim três tipos de diagnósticos possíveis: perturbação de déficit de atenção combinado, predominantemente desatento e predominante hiperativo-impulsivo (Mallett, Natarajan, & Hoy, 2014). A classificação de sintomatologia de hiperatividade e déficit de atenção do DSM-IV aproxima-se à última versão do *International Classification of Diseases*, versão 10, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Isto porque os autores de ambas as publicações criaram ligações mas o nome da perturbação mantêm-se diferente. (TRIPP, LUK, SCHAUGHENCY, & SINGH, 1999)

Com a publicação do DSM-V, surgem então algumas alterações para o diagnóstico: a idade onde os sintomas se tornam mais notáveis, que passa dos 7 para os 12 anos; a diminuição do número de sintomas presentes em algumas situações. Torna-se viável para a AAP que houvesse comorbidade entre Perturbação do Déficit de Atenção e Transtorno do Espectro Autista (Mallett et al., 2014).

DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO

Como se pode constatar pela história da Perturbação esta foi sofrendo alterações acerca da sua causa, tratamento, sintomas entre outros. Ainda hoje uma definição da doença não é consensual.

Definição de PHDA de Acordo Com a Organização Mundial de Saúde

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), através da nomenclatura *Hyperkinetic Disorder* e é definida como “um grupo de desordens; manifesta-se cedo; e combina excesso de atividade com a desatenção e falta de persistência para terminar tarefas; perseverança perante situações”. Não definem a perturbação enquanto “défice de atenção” pois isso implicaria conhecimento de “processos psicológicos” desconhecidos para os autores e incluiria sintomas como ansiedade, preocupações ou apatia. No entanto é referido que a inatenção é característica da Desordem Hipercinética. De acordo com o ICD-10 ,é por volta dos 5 anos de vida que começam a surgir os sintomas e permanecem ao longo do percurso escolar, havendo alguns adultos que demonstram melhorias. Relatam haver comportamentos característicos como a imprudência e a impulsividade, comportamentos pouco usuais perante adultos associados a desinibição, possibilidade de haver complicações como isolamento e falta de autoestima. Por fim, afirmam que é bastante mais frequente em rapazes que raparigas (World Health Organization, 1993).

Crítérios de Diagnóstico Definidos pela OMS

Os sintomas têm de se apresentar em mais que um “cenário” e tem de haver presença de hiperatividade e inatenção. Apenas devem ser diagnosticados défices de atenção caso haja persistência e se forem excessivos para a idade da criança e Quociente de Inteligência.

A hiperatividade deve ser observada em situações de relativa calma, devendo comparar-se a inquietação por produção de ruídos ou excesso de fala entre outros indivíduos da mesma idade, na mesma situação. É mais evidente em situações onde existe organização estruturada e requerem um elevado autocontrolo pelo indivíduo. Em alguns casos poderá observar-se a existência de desinibição social, imprudência e incapacidade de respeitar algumas regras sociais como interrupção de outros, respondendo antes de formulada a questão. Os sintomas manifestam-se especialmente com a entrada para a

escola, o que ocorre por volta dos 6 anos. Quanto ao diagnóstico em adultos, estes devem demonstrar os mesmos sintomas que as crianças (World Health Organization, 1993).

Definição de PHDA de Acordo Com a Associação Americana de Psiquiatria

A quinta e mais recente edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) define PHDA como “um padrão persistente de inatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento” (American Psychiatric Association, 2013). O DSM-V fornece sintomatologia para a Inatenção e Hiperatividade-impulsividade de forma separada.

CrITÉRIOS de DiagnÓstico Definidos pela AAP

Para o diagnóstico da PHDA tem de haver um padrão de apenas um ou ambos que afete o desenvolvimento e funcionamento do indivíduo. Quanto à inatenção, existem nove itens dos quais para crianças o diagnóstico é ter seis ou mais destes sintomas durante pelo menos seis meses. Têm de ter impacto no meio a nível social e ocupacional/académico. Para adultos, mais de 17 anos, apenas cinco são necessários. Para a inatenção os sintomas são:

- “Falha frequentemente em prestar atenção a detalhes ou comete erros de forma descuidada na escola, trabalho ou outras atividades”
- “Por diversas vezes apresenta dificuldade em manter atenção em tarefas ou atividades recreativas”
- “Apresenta diversas vezes dificuldades em ouvir quando lhe dirigem a palavra diretamente”
- “Não cumpre instruções dadas e falha em acabar os trabalhos de casa, tarefas ou funções no local de trabalho”
- “Por diversas vezes tem dificuldade em organizar tarefas e atividades”
- “Desagrada-lhe, evita ou faz de forma relutante tarefas que requerem esforço mental continuado”
- “Perde frequentemente material necessário para atividades ou tarefas”
- “É facilmente distraído por estímulos externos”
- “Esquece facilmente tarefas rotineiras”

Tal como para a inatenção, para a hiperatividade e impulsividade é necessária a presença de seis ou mais sintomas que afetem o indivíduo no seu dia-a-dia ao nível de

desenvolvimento e com impacto em atividades ocupacionais/acadêmicas por mais de seis meses. Para adultos, com mais de 17 anos, pelo menos são necessários a presença de 5 itens. São eles:

- “Demonstra inquietação com movimentos ou batimentos de mão ou pés. Contorce-se na cadeira.”
- “Abandona o seu lugar em várias situações onde é necessário que permaneça sentado”
- “Corre ou trepa por diversas vezes em situações em que é inapropriado (Nota: Nos adultos e adolescentes pode limitar-se a sentirem-se agitados)”
- “Apresenta por vezes dificuldade em atividades de lazer sem que faça barulho”
- “Aparenta diversas vezes estar sempre em movimento parecendo que é “movido a motor”
- “Fala demasiado e constantemente”
- “Frequentemente responde antes de a questão ter sido completada”
- “Constantemente tem dificuldade em esperar pela sua vez”
- “Interrompe ou intromete-se com outros constantemente”

Por fim, é realçado que esta sintomatologia não ocorre exclusivamente em doentes esquizofrénicos ou caso se preencha os critérios definidos não é possível que se faça confusão com outra doença mental (American Psychiatric Association, 2013).

Comparação de Definições e Critérios de Diagnóstico

Como descrito previamente, para a elaboração do DSM-IV houve uma aproximação para com os autores do ICD, da OMS, e isso levou a um aumento de semelhança entre os critérios de ambos os manuais. Apesar da nomenclatura da doença ser diferente e a sua definição. Destaca-se a necessidade, de acordo com o ICD-10, para que no diagnóstico existam relatos de ambos os pais, professores e/ou supervisores e que surjam níveis fora do normal de inatenção e hiperatividade em mais do que um cenário, (casa ou escola, por exemplo). Porém, para os autores do DSM, desde a quarta edição, devem ser considerados dois ou mais cenários diferentes, não especificados. O DSM-IV permite que ansiedade e outras desordens psicóticas possam ser consideradas comorbidades desde que os sintomas não se manifestem favoráveis a outra desordem. Por outro lado, no ICD-10 é realçada a necessidade de se confirmar o diagnóstico, alertando-

se para a não confusão com desordens de ansiedade, mudanças de humor ou esquizofrenia, portanto excluindo a possibilidade de haver comorbidade.

Outro fator importante é a distinção entre as três variáveis de Perturbação de Déficit de Atenção, feitas pelo DSM, respetivamente o tipo combinado, predominantemente inatensão e predominantemente hiperativo (Setyawan et al., 2015).

Os critérios de diagnóstico mantiveram-se do DSM-IV para o DSM-V (Garcia Rosales et al., 2015), permitindo a comparação das quarta e quinta edições do DSM com o ICD-10. É possível determinar uma maior abrangência para diagnóstico no DSM-IV e DSM-V para que sejam notados a presença dos sintomas, até aos 12 anos, ao passo que o ICD-10 indica que aos cinco anos devem surgir. O facto de o DSM-IV/V apresentar mais critérios de diagnóstico e admitir comorbidade entre outras desordens do foro psicológico, permite verificar a existência de correlação entre crianças diagnosticadas com Hiperatividade e Perturbação de Déficit de Atenção, sendo que as crianças mais afetadas com inatensão, impulsividade e hiperatividade são as que demonstram maiores dificuldades académicas e cognitivas (TRIPP et al., 1999)

Após suspeita de Perturbação de Déficit de Atenção o diagnóstico não deve ser confirmado apenas com base nas principais publicações referidas anteriormente. Devem ser usados instrumentos auxiliares de diagnóstico como os questionários de Conners e Anchenbach que avaliam os sintomas da criança através das percepções de pais e professores. Adicionalmente, a análise dos questionários deve possuir uma percepção e compreensão do contexto em que a criança se encontra inserida. Caso se encontrem diferenças nas respostas dos inquiridos, não deve ser assumida a imediata exclusão do diagnóstico, mas sim aumentar o número de inquiridos presentes no dia-a-dia da criança (Da Silva Coutinho, 2016; Filipe, 2016).

Outro instrumento auxiliar de diagnóstico, possivelmente a implementar num futuro próximo, é a utilização de eletroencefalografias (EEG) com biomarcadores. Poderão vir a ajudar também no despiste de outras doenças psicóticas face ao fato de partilharem alguns sintomas. A utilização de biomarcadores durante uma EEG poderá vir a ajudar no diagnóstico da perturbação mas não deve ser usado como forma única de excluir ou diagnosticar a mesma. Apesar de o método ter sido apenas aplicado em crianças e ainda carecer de estudos adicionais, não deixa de ser um possivelmente importante instrumento auxiliar no diagnóstico (Snyder, Rugino, Hornig, & Stein, 2015)

DISTINÇÃO DE TRAUMA E PHDA

A teoria do trauma preconiza que não se trata de uma disfunção mas da forma como o indivíduo reage, fisiologicamente e psicologicamente, a um evento traumático. Uma das respostas ao trauma é sintomatologicamente semelhante ao PHDA. Eventos violentos como violações, negligência, morte de alguém próximo ou desastres naturais podem despoletar uma sintomatologia passível de se confundir com PHDA. O trauma manifesta-se por psicoses, comportamento de oposição e desafio, depressão, ansiedade, automutilação, dificuldades de relacionamento e problemas sociais e escolares (Cassidy, 2015).

Ambos trauma e PHDA estão associados a dificuldades escolares, de concentração, hiperatividade e distração excessiva. Esta correlação de sintomas pode facilmente originar diagnósticos errados, não obstante o indivíduo possuir PHDA e poder ter vivenciado um evento traumático. Porém, é fundamental garantir a correta diferenciação pois o tratamento é diferente (Siegfried, Blackshear, The National Child Traumatic Stress Network, & Disorder, 2016)

PREVALÊNCIA

Em 2007, Polanczyk e colegas publicaram um artigo onde analisaram 9.105 *abstracts*, 303 artigos publicados e 102 estudos, provenientes de todos os continentes, que incluíam 171.756 indivíduos. Todo o material revisto tinha sido publicado entre 1 de Janeiro de 1978 a 31 de Dezembro de 2005. Com base na sua revisão sistemática denotaram heterogeneidade entre os estudos e estimaram que a prevalência mundial de PHDA seria de 5,29% em indivíduos com menos de 18 anos. No entanto, ressaltam que apesar deste valor ir ao encontro de estudos anteriores, é preciso ter em conta a influência de diferentes metodologias, como os critérios de diagnóstico utilizados (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007).

No ano de 2015, Thomas e colegas publicaram uma revisão de 175 estudos de prevalência. Os artigos usados tinham como fatores de inclusão a idade da população estudada ser inferior a 18 anos; critérios de diagnóstico do DSM-III, DSM-III-R ou DSM-IV. Destes 175 estudos, publicados entre 1977 e 2013, extraíram 179 estimativas de prevalência em mais de um milhão de indivíduos. Os artigos analisados provinham de todos os continentes sendo que eram maioritariamente do continente Europeu (31%). Através destes concluíram que a prevalência mundial de PHDA seria de 7,2%,

salientando no entanto, que em média a prevalência sofria alterações em três situações. A primeira quando se comparavam diagnósticos efetuados com base no manual DSM-III-R, onde a prevalência diminuía 3% quando comparada com os diagnósticos baseados nos DSM-III e DSM-IV; a segunda situação refere-se a um aumento de 2% na prevalência quando o método de diagnóstico era feito exclusivamente por *checklist*, ao invés de entrevista clínica; por último, quando a prevalência subia 4% em estudos com crianças do Médio Oriente quando comparados com a população Norte Americana. Concluem no entanto, que o fato de apresentarem uma prevalência estimada a nível mundial, superior ao estudo referido anteriormente, se deve à inclusão de mais 83 artigos publicados entre ambas as revisões e não existirem restrições quanto às línguas dos estudos usados (Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015).

De acordo com o DSM-V, estudos na população sugerem que na maioria das culturas a prevalência é de cerca de 5% em crianças e 2,5% em adultos. Referem que as diferenças entre prevalências por regiões se devem maioritariamente a variações nas práticas de diagnóstico e metodologias utilizadas (American Psychiatric Association, 2013).

Quanto ao género a AAP afirma que a PHDA é mais comum nos indivíduos do sexo masculino, sendo que o rácio entre géneros é de 2:1 em crianças e 1,6:1 em adultos (American Psychiatric Association, 2013).

Quanto a Portugal, não existem estudos epidemiológicos relevantes no entanto, de acordo com trabalhos da Universidade de Coimbra e da Universidade de Lisboa, em 1990 e 2000 respetivamente, estes apontavam para uma prevalência entre 4-5% em crianças em idade escolar (Luís Oliveira, Marcelino Pereira, Maria Medeiros, 2015). No artigo publicado por Angela Filipe em 2016, a autora refere que não existe informação relevante sobre a incidência e prevalência de PHDA em Portugal, sendo porém considerada uma desordem com elevada prevalência. A autora refere que o primeiro estudo epidemiológico de doenças psiquiátricas em Portugal estima que a prevalência é de 0,4%, criticando a amostra populacional pois apenas continha indivíduos com idade superior a 18 anos, excluindo as faixas etárias onde se realiza o maior número de diagnósticos, crianças e adolescentes (Filipe, 2016).

ETIOPATOLOGIA

Como referido anteriormente, as causas apontadas para a PHDA foram mudando ao longo dos tempos e atualmente ainda não existe consenso nas causas da perturbação, continuando a ser um assunto de debate. A componente genética tem vindo a ganhar importância. Existe uma predisposição ou agregação familiar: o risco em irmãos de crianças com PHDA é três a cinco vezes superior à população geral e os pais terão duas a oito vezes maior probabilidade de apresentarem critérios de diagnóstico, estimando-se haver uma probabilidade de transmissão genética de 65% a 90% (Da Silva Coutinho, 2016).

A nível da genética molecular, é defendido a existência de desregulações nas interações de três neurotransmissores fundamentais, a dopamina, a noradrenalina e a serotonina, sendo os genes afetados os que regulam os recetores das monoaminas e os transportadores das mesmas. Um exemplo disso é a enzima PI3K γ que, quando inibida em ratinhos, estes revelam sintomatologia semelhante à PHDA, como hiperatividade, falta de atenção, e problemas cognitivo e/ou motores.

A PI3K γ encontra-se presente no Locus Coeruleus, uma zona do cérebro rica em noradrenalina. A inativação do gene da PI3K γ origina um aumento da proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc, ou CREB (Darcq & Kieffer, 2015), um fator de transcrição proteico que, uma vez ativado por fosforilação, se liga ao ADN e modula a expressão de diversos genes, por ativação ou inibição da sua transcrição (Shaywitz & Greenberg, 1999). Segundo os autores do estudo (D'Andrea, 2015), a deleção em ratinhos do gene que codifica para a proteína PI3K γ terá induzido um aumento intracelular de AMPc, por uma via independente da proteína cinase, potenciando a ativação da CREB e originando um desequilíbrio da razão dopamina/noradrenalina no Locus Coeruleus, desequilíbrio este associado a fenótipos do tipo PHDA (figura 1). Adicionalmente, a inibição seletiva da CREB nos mesmos ratinhos (sem o gene *PI3K γ*) originou a reversão do fenótipo tipo PHDA para níveis normais e restabeleceu o equilíbrio dopamina/noradrenalina (D'Andrea, 2015). Ainda a corroborar este modelo, os mesmos autores estudaram o efeito da sobreexpressão de CREB em ratinhos *wild type* (não mutados) e obtiveram resultados semelhantes aos do estudo com ratinhos sem o gene *PI3K γ* , quer na observação de fenótipos do tipo PHDA, quer no desequilíbrio da razão dopamina/noradrenalina no Locus Coeruleus (Darcq & Kieffer, 2015). Outros modelos moleculares em estudo envolvem defeitos nos recetores dopaminérgicos, nos

transportadores da dopamina e na enzima dopamina β -hidroxilase, que catalisa a conversão de dopamina em noradrenalina.

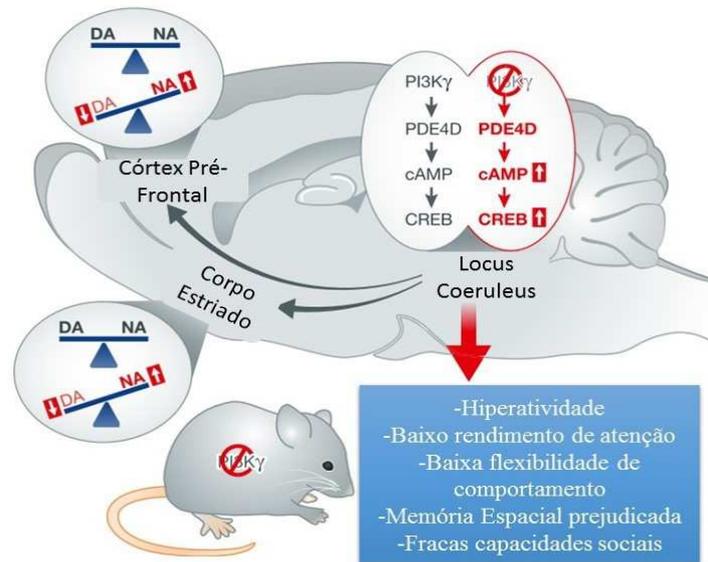


Figura 1. Relação da Enzima PI3K γ com os sintomas da PHDA.
Adaptado de (Darcq & Kieffer, 2015).

Ainda assim, além das alterações no Locus Coeruleus, coloca-se a hipótese da existência de anormalidades nas ligações frontoparietal, fronto estriatal e vermis. Estas ligações são responsáveis pelo controlo inibitório, movimento e atenção que ao terem um comportamento disfuncional podem explicar a sintomatologia da PHDA (Ortiz et al., 2015).

No entanto, um estudo de meta-análise realizado por Eve Valera e colegas identificou que as regiões do cérebro de indivíduos com PHDA que demonstravam maior diferença face a grupos de controlo eram diminuições em regiões do cerebelo e esplénio do corpo caloso. Verificaram também que o volume do hemisfério direito e volume total do cérebro era inferior. Sugerem então que se dê também atenção a um maior número de alterações cerebrais.

Este estudo utilizou publicações de ressonâncias magnéticas, com comparações de volume, área e desvio padrão de regiões de interesse em doentes com PHDA e grupos de controlo. Porém, apenas foram incluídos estudos de crianças e adolescentes (Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007).

TERAPÊUTICAS

Terapêutica Farmacológica

A nível Europeu, nas crianças em idade pré-escolar e escolar, é recomendado que se inicie terapêutica farmacológica quando as terapias não-farmacológicas, como a terapia comportamental, se revelam insuficientes. A terapêutica farmacológica recomendada como primeira linha é o metilfenidato (de rápida ou longa absorção), sendo a atomoxetina vista como alternativa por ser aparentemente menos eficaz. Quanto à anfetamina é a menos utilizada na Europa, não sendo aprovada pela maioria das Instituições Regulamentares europeias e não consta dos Formulários Terapêuticos Nacionais (Hodgkins, Shaw, Coghill, & Hechtman, 2012). No caso de Portugal a Anfetamina, enquanto princípio ativo, não se encontra autorizado pelo Infarmed I.P.. No entanto o seu pro-fármaco, o dimesilato de lisdexanfetamina, possui Autorização de Introdução no Mercado que embora não seja, até à data, comercializado em Portugal. (Infarmed I.P., n.d.-a)

Estimulantes Inespecíficos do Sistema Nervoso Central

D-Anfetamina

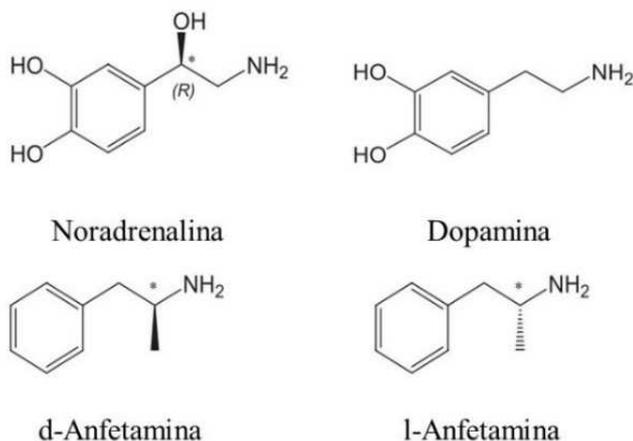


Figura 2 - Estruturas Químicas da Noradrenalina, Dopamina, d-Anfetamina e l-Anfetamina. *Adaptado de* (Heal et al., 2013).

A D-Anfetamina foi sintetizada pela primeira vez em 1887 por Lazar Edeleano, tendo os estudos em animais surgido apenas 23 anos mais tarde, quando um grupo de

cientistas procurava descobrir um novo tipo de descongestionantes e se aperceberam dos efeitos estimulantes deste fármaco (Fleckenstein, Volz, Riddle, Gibb, & Hanson, 2007). A D-Anfetamina terá sido profusamente usada durante a Segunda Guerra Mundial para evitar a sonolência na tripulação de aviões de longa escala (Heal & Pierce, 2006). Associada ao tratamento da PHDA, a primeira utilização documentada de anfetamina terá sido realizada pelo médico Charles Bradley, em 1937.

A utilização de D-Anfetamina é limitada visto apenas ser indicado quando a terapêutica com metilfenidato não é suficiente, sendo por isso um fármaco de segunda linha (Infarmed I.P., 2016).

Tabela 1. Formas Farmacêuticas de Lisdexanfetamina Autorizadas em Portugal. *Adaptado de* (Infarmed I.P., 2016).

Forma Farmacêutica	Dosagem	Dose Inicial Diária	Dose Máxima Diária	Posologia
Cápsula	30,50 e 70mg	30mg	70mg	Uma cápsula pela manhã

Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção da Lisdexanfetamina

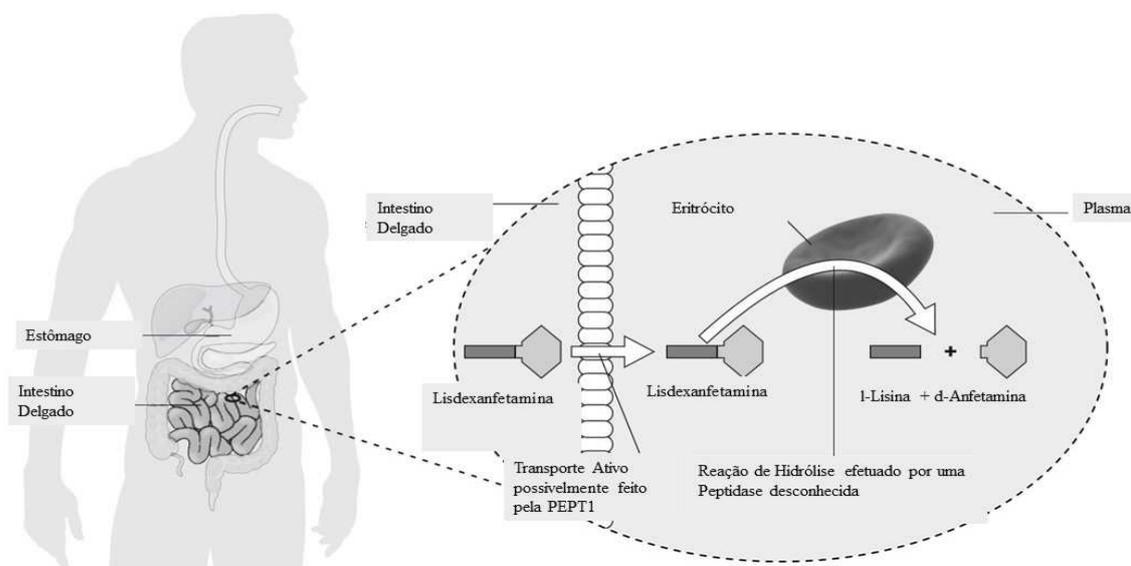


Figura 3. Hidrólise da Lisdexanfetamina em l-Lisina e d-Anfetamina. *Adaptado de* (J. C. Ermer et al., 2016).

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco de libertação prolongada, constituído por D-Anfetamina ligada covalentemente à l-lisina como se pode ver na figura 4. A sua capacidade de libertação prolongada deve-se ao facto de necessitar de ser hidrolisada para ser convertida em fármaco ativo.

Para o tratamento da PHDA, apenas tem interesse farmacológico a D-Anfetamina, mas é importante salientar-se que a lisdexanfetamina foi desenvolvida para apresentar menor potencial de adição do que outras anfetaminas, não sendo convertido na sua forma ativa quando inalado ou injetado. Quando comparada com doses equivalentes de D-Anfetamina de liberação imediata, a lisdexanfetamina atinge uma concentração máxima plasmática menor e demora mais tempo a atingir este pico. A sua absorção não é afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal, no entanto podem ocorrer ligeiras diferenças na concentração máxima plasmática e no tempo que demora a atingi-la, sendo por isso possível que a toma ocorra em jejum ou após refeições.

Estudos indicam que a absorção da lisdexanfetamina ocorre no intestino delgado, havendo evidências da sua resistência, quer aos baixos valores de pH do estômago, quer à hidrólise por ação de enzimas digestivas até ao intestino delgado. Pensa-se que a lisdexanfetamina utiliza o transportador de péptidos 1, PepT1, à superfície dos enterócitos, na absorção e que permanece na forma inativa quando atinge a corrente sanguínea. A ativação da lisdexanfetamina parece ocorrer no citosol dos eritrócitos, por ação de uma aminopeptidase até à data não identificada, uma vez que é o ritmo de capacidade de conversão dos eritrócitos o responsável pelo mecanismo de liberação prolongada da D-Anfetamina no plasma como se pode observar na figura 3 (J. C. Ermer et al., 2016)

Não existe, até à data, evidência de metabolização hepática da lisdexanfetamina, não se verificando interações com o citocromo P450, embora esteja descrita a inibição da D-Anfetamina pelas isoenzimas CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4. Estas isoenzimas são também responsáveis pelo metabolismo de alguns fármacos, o que poderá levar à alteração do perfil farmacocinético de alguma medicação concomitante.

No que toca ao seu perfil farmacocinético, é necessário analisar duas vertentes: enquanto prófarmaco lisdexanfetamina e D-Anfetamina. Relativamente à lisdexanfetamina, estudos indicam que o tempo para atingir a concentração máxima plasmática, após toma única de uma das doses terapêuticas (30 mg, 50 mg ou 70mg) é de 1h a 1,5h em adultos e cerca de 1h em crianças com mais de 6 anos, em jejum. A concentração máxima plasmática varia consoante a dose terapêutica instituída, estando esta compreendida no intervalo 20-50 ng/ml em adultos saudáveis e no caso de crianças com PHDA no intervalo 20-90 ng/ml, com doses terapêuticas e únicas. O seu tempo de semivida foi estimado variar entre 0,4h e 0,6h, sendo a sua excreção realizada maioritariamente através da urina, cerca de 96%. Relativamente à D-Anfetamina, o tempo

necessário para atingir a concentração máxima plasmática é de aproximadamente 3,5h, tanto nos adultos como nas crianças. Porém, a concentração máxima plasmática varia entre cerca de 35-70 ng/ml em adultos e 50-155 ng/ml em crianças. O tempo de semivida da D-Anfetamina, de acordo com a literatura, encontra-se entre 8,6h e 15h. Estudos indicam-nos que a D-Anfetamina atinge níveis de concentração terapêuticos após uma toma única de lisdexanfetamina, o que sugere existir pouca acumulação de D-Anfetamina no plasma entre tomas diárias ao longo da terapêutica (L. A. Adler, Alperin, Leon, & Faraone, 2016; Comiran, Kessler, Fröhlich, & Limberger, 2016; J. Ermer et al., 2013, 2016; J. C. Ermer, Pennick, & Frick, 2016; Faraone, 2008; Najib, 2009; Pliszka, 2007; Popovic, Bhattacharya, & Sivaswamy, 2009)

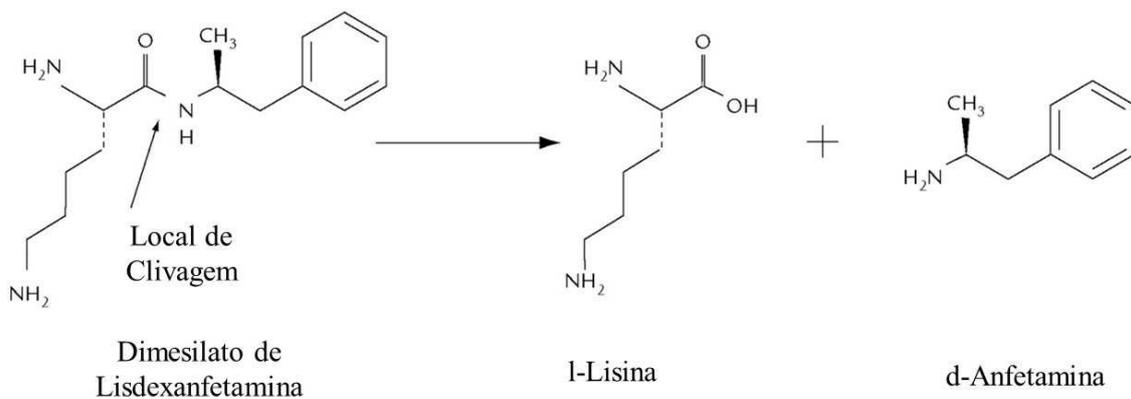


Figura 4. Dimesilato de lisdexanfetamina e produtos da sua hidrólise enzimática em l-lisina e d-anfetamina. *Adaptado de* (Najib, 2009).

Mecanismo de Ação da D-anfetamina

Os transportadores de monoaminas localizados na membrana pré-sináptica dos neurónios, cuja função principal é a recaptação de neurotransmissores como a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, permitem o transporte de D-Anfetamina quando esta está na forma ionizada. Estes transportadores são modulados por fosforilação intracelular e são Na⁺/Cl⁻-dependentes. A forma neutra da D-anfetamina atravessa a membrana do neurónio por difusão, sendo rapidamente protonada no citoplasma devido à diferença de pH. A entrada da D-anfetamina no neurónio pré-sináptico promove a amplificação do sinal da dopamina, não só por competir com o neurotransmissor na sua recaptação, mas também por provocar um aumento tal do nível citoplasmático de dopamina, que induz a

reversão dos transportadores, passando estes a transportar a dopamina do neurónio para a fenda sináptica.

A dopamina encontra-se normalmente armazenada em vesículas que fundem com a membrana plasmática à chegada do potencial de ação. A dopamina é incorporada nestas vesículas usando o transportador vesicular de monoaminas 2, VMAT2, o qual se encontra acoplado a uma bomba de prótons cuja função é manter o pH intravesicular baixo para que seja possível a acumulação de dopamina no seu interior. O VMAT2 permite a passagem de D-anfetamina, pelo que este composto consegue entrar nas vesículas e, por ser uma base fraca, dissipa o gradiente de pH, favorecendo a saída da dopamina para o citoplasma. Em condições normais, a dopamina seria degradada enzimaticamente pela monoamina oxidase, MAO, mas também este enzima é inibida, a nível de sistema nervoso central, pela D-Anfetamina (Heal et al., 2013; Berman, et al., 2009)

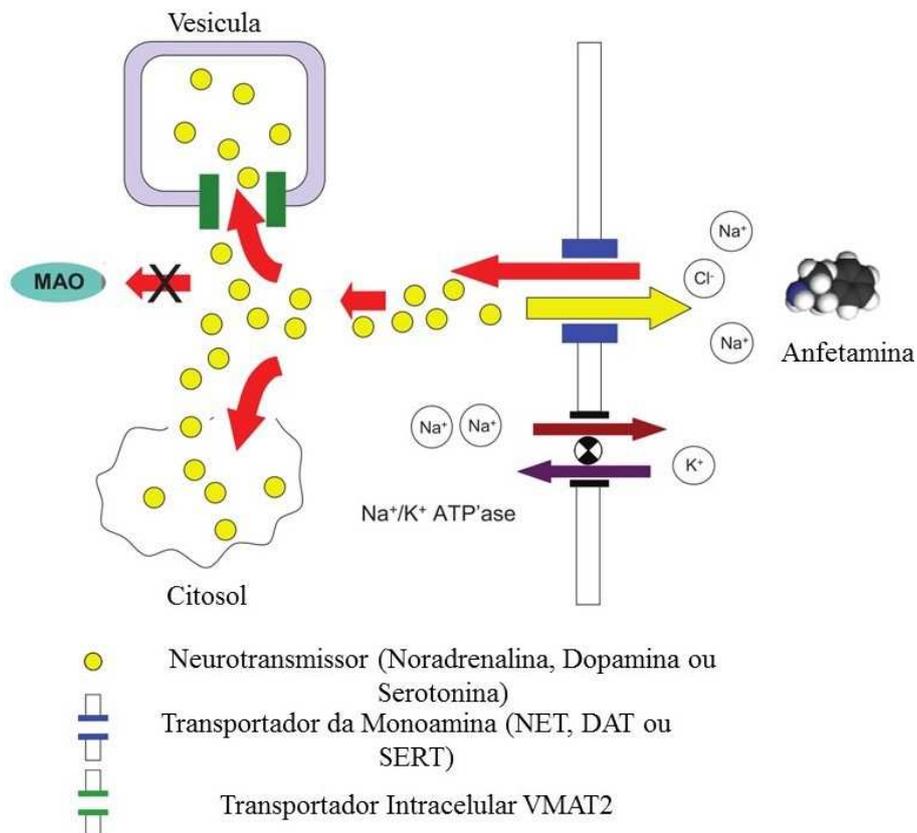


Figura 5. Mecanismo de Ação da Anfetamina. *Adaptado de* (Heal et al., 2013).

Metilfenidato

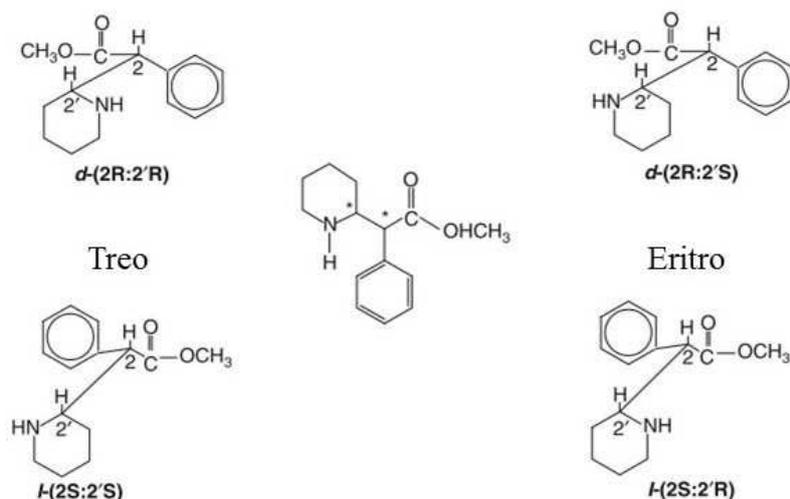


Figura 6. Estrutura Química do Metilfenidato e os seus Isómeros. *Adaptado de* (Heal & Pierce, 2006).

O metilfenidato é um derivado da piperidina e, por conter dois centros quirais, existe em quatro isómeros diferentes. São eles D-treo (2R:2'R)-metilfenidato, l-treo (2S:2'S)-metilfenidato, D-eritro (2R:2'S)-metilfenidato) e L-eritro (2S:2'R)-metilfenidato, exemplificado na figura 6. Porém, verificou-se mais tarde que os isómeros eritro não possuíam qualquer atividade farmacológica de interesse no Sistema Nervoso Central e por isso deixou-se de produzir preparações farmacêuticas contendo os quatro isómeros. Sendo que apenas são produzidas misturas racémicas de 50:50 dos isómeros *D*- e *L*- (Heal & Pierce, 2006).

Tabela 2. Formas Farmacêuticas de Metilfenidato Comercializadas em Portugal. *Adaptado de* (Infarmed I.P., 2011a, 2014, 2015).

Forma Farmacêutica	Comprimido	Comprimido Liberação Prolongada	Cápsulas de Libertação Modificada
Dosagem	5, 10 e 20mg	18, 27, 36 e 54mg	20, 30, 40 e 60mg
Dose Inicial	5mg	18mg	20mg
Dose Máxima Diária	60mg	54mg	60mg
Posologia	Por norma uma a duas vezes ao dia, podendo aumentar a frequência	Uma toma diária pela manhã	Uma toma por dia, pela manhã. Caso seja necessário pode-se acrescentar tomas de 10mg de liberação imediata até duas vezes por dia

Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

Nos humanos o dl-treo-metilfenidato, forma oral, é absorvido quase na totalidade da dose administrada. Por ser administrado como cloridrato de metilfenidato permite-lhe dissolver-se no trato gastrointestinal. O meio ácido do estômago impede a hidrólise não enzimática do fármaco, reduzindo assim a possibilidade de haver perdas de fármaco no estômago. No entanto o fato de estar dissolvido permite que a sua absorção ocorra ao longo do intestino até ao colón.

Quanto à presença de comida no trato gastrointestinal, não é consensual a sua interferência na absorção do fármaco. Porém nas formulações de libertação imediata o tempo de esvaziamento gástrico pode afetar a absorção das mesmas. Contudo refeições com elevado teor de gordura têm impacto em todas as formulações orais afetando o tempo até atingir o pico máximo de concentração plasmática e provoca oscilações nos valores de concentração máxima (Patrick, González, Straughn, & Markowitz, 2005).

Apesar da boa absorção a sua biodisponibilidade é baixa devido à rápida de-esterificação onde se forma o metabolito farmacologicamente inativo ácido alfa-fenil-piperidina acético efetuado pela enzima 1 carboxilesterase. (Markowitz & Patrick, 2008). Sendo que na população infantil um estudo indicou que a biodisponibilidade do fármaco na formulação oral se situava entre 10% e 50%. Quanto a adultos a biodisponibilidade por via oral e intravenosa combinadas eram de 23% para o d-treo-metilfenidato e 5% para l-treo-metilfenidato, (Heal & Pierce, 2006) esta diferença de valores entre os isómeros pode ser explicada pela preferência da enzima carboxilesterase 1 em hidrolisar o l-treo-metilfenidato. (Markowitz & Patrick, 2008).

Embora o principal metabolito do dl-treo-metilfenidato ser o ácido alfa-fenil-piperidina acético outro metabolito já foi identificado no ser humano. O para-hidroximetilfenidato é um metabolito farmacologicamente ativo que se forma após oxidação seguida de conjugação ou hidrolisação (Yang et al., 2014).

A nível sistémico o Metilfenidato é rapidamente distribuído, especialmente nos tecidos com elevada irrigação sanguínea. Verificou-se em ratinhos que a sua acumulação é primordialmente em órgãos como os rins, pulmões, cérebro, coração e fígado (Patrick et al., 2005).

A principal forma de excreção é através da urina, cerca de 80%, ao longo de 48 horas. Do total excretado pela urina 80% corresponde ao metabolito ácido alfa-fenil-

piperidina acético, enquanto que menos de 1% corresponde a metilfenidato não metabolizado (Yang et al., 2014).

Quanto às principais diferenças entre as formulações autorizadas em Portugal temos:

Comprimidos Libertação Imediata – a sua libertação é imediata e a sua ação farmacológica tem uma duração menor o que obriga a duas a três tomas diárias. O que cria um perfil de absorção caracterizado por picos. Além que aumenta a probabilidade de não cumprir com o regime terapêutico instituído (Maldonado, 2013; Patrick et al., 2005).

Comprimidos de Libertação Prolongada – trata-se de uma forma farmacêutica de libertação prolongada através da utilização da tecnologia *OROS* que possui dois compartimentos com tipos de libertação de fármaco diferentes. Em primeiro temos a camada externa de libertação imediata, que liberta cerca de 22% da dosagem ao longo de 4 horas, e a segunda que através da pressão osmótica, da água que atravessa a parte resinosa osmoticamente ativa e vai libertando o princípio ativo, pelo orifício, ao longo de 4h a 12h, correspondente aos restantes 78% da dosagem. O objetivo é substituir regimes de três tomas diárias. No entanto este sistema apenas pode ser tomado de forma intacta e não é recomendado a doentes com dificuldade em deglutir e/ou com obstruções gastrointestinais (Maldonado, 2013; Patrick et al., 2005).

Cápsulas de Libertação Prolongada – São cápsulas com libertação modificada, que permitem uma libertação de fármaco de forma bifásica. Onde 50% do fármaco se encontra em grânulos de libertação imediata e os restantes 50% possuem revestimento com um polímero degradável pela água ao fim de 4h libertação prolongada. Este sistema mimetiza um regime terapêutico de duas tomas diárias. Sendo que o primeiro pico de concentração é observado ao fim de cerca de duas horas após a toma e a concentração máxima ao fim de 6 horas. Este sistema permite que a cápsula seja aberta e dispersa em comida mole sem que surjam alterações farmacocinéticas, exceto com comidas com elevado teor de gordura como referido anteriormente (Maldonado, 2013; Patrick et al., 2005).

Tabela 3. Comparação de valores farmacocinéticos das 3 formas Farmacêuticas comercializadas em Portugal. *Adaptado de* (Maldonado, 2013).

Formula Farmacêutica e Dose	Caracterização da população	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Comprimidos de Libertação Imediata (5mg, 3 vezes ao dia)	35 Adultos Saudáveis com idade 18-41 anos	4,2	6,5	3,0
Comprimidos de Libertação Prolongada (18mg)	19 Adultos Saudáveis com idade 21-34 anos, em jejum	5,9	6,0	4,3
Cápsulas de Libertação Prolongada (20mg)	19 Adultos Saudáveis com idade 21-34 anos, em jejum	9,9	5,5	3,4

Estudos clínicos em crianças e adolescentes com PHDA com uma terapêutica de um comprimido por dia de libertação prolongada de Metilfenidato demonstraram ser mais eficazes quando comparados com placebo e com terapêuticas com comprimidos de libertação imediata com múltiplas administrações diárias (Maldonado, 2013; Patrick et al., 2005). Já a fórmula farmacêutica de cápsulas de libertação prolongada quando comparada com placebo em 134 crianças com idades compreendidas entre 6 e 12 anos durante duas semanas constatou-se melhorias relatadas pelos pais, professores e investigadores (Maldonado, 2013).

Mecanismo de Ação

O dl-treo-metilfenidato é um inibidor da recaptação da noradrenalina e da dopamina. Atua na terminação do neurónio permanecendo no seu exterior, bloqueando assim os seus transportadores responsáveis por captar as monoaminas presentes na fenda sináptica para o interior dos neurónios pré-sinápticos e permitir a sua reutilização/degradação, em indivíduos saudáveis é o que permite evitar excessos de catecolaminas na fenda. Ao inibir a recaptação vai permitir um aumento de tempo de semivida dos mesmos na fenda e permitir uma maior ação.

Nos testes *in vitro* o dl-treo-metilfenidato tem uma inibição da recaptação da noradrenalina moderada, enquanto da recaptação da dopamina possui uma poder de ação fraco. *in vivo* estudos apontam para um aumento da concentração de Dopamina e Noradrenalina na fenda sináptica na presença de dl-treo-metilfenidato especialmente nas regiões nucleus accumbens, córtex pré-frontal e frontal e corpo estriado.

Quando se compara o efeito do dl-treo-metilfenidato e seus isómeros isolados verifica-se uma da maior eficácia do d-treo-metilfenidato quando comparado ao seu isómero l-treo-metilfenidato.

O dl-treo-metilfenidato é, portanto, considerado de primeira linha no tratamento da PHDA pela sua rapidez de atuação e especificidade. ligando-se especificamente aos transportadores da dopamina e noradrenalina, exemplificado na figura 6, especialmente na zona do córtex pré-frontal onde aumenta a concentração das monoaminas, tendo um efeito mais moderado nos transportadores da zona cortical e subcortical. Estudos recentes mostram que o aumento da concentração extracelular de dopamina e noradrenalina leva a que ambos compitam pelo transportador da noradrenalina, isto porque o transportador tem elevada afinidade para a dopamina também, fazendo com que com doses clinicas se consiga o efeito desejado.(Berridge & Arnsten, 2015).

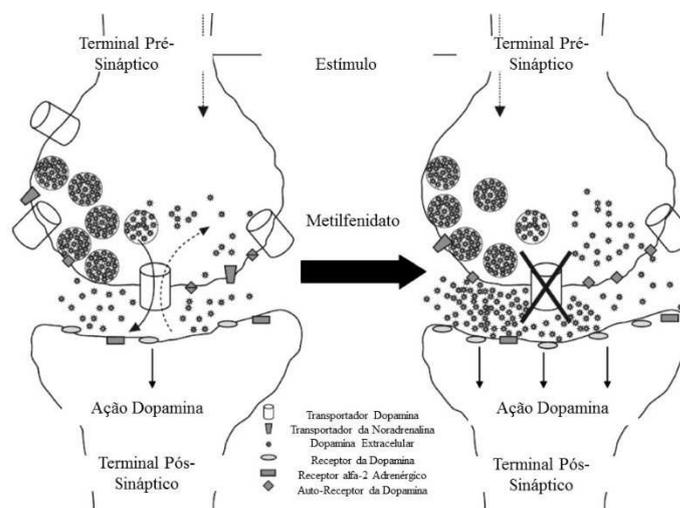


Figura 7. Mecanismo de Ação do Metilfenidato. *Adaptado de (Wilens, 2008).*

Efeitos Secundários dos Estimulantes e as Suas Implicações

Sistema Cardiovascular

O mecanismo pelo qual ocorrem alterações no sistema cardiovascular ainda não é conhecido. No entanto, pensa-se que a dopamina é responsável a nível central pela homeostasia do sistema cardiovascular. Relaciona-se também a ação indireta da dopamina com o aumento de pressão arterial, devido ao fato da dopamina induzir um aumento de adrenalina que por sua vez irá promover um aumento da pressão arterial (Volkow et al., 2003).

No caso do metilfenidato estão relatados casos de taquicardia, efeito cronotrópico, e elevação da pressão arterial. O seu efeito na tensão arterial está identificado como capaz de aumentar a pressão arterial Sistólica e Diastólica em mais de 10 mm Hg. Também

estão descritas alterações no intervalo entre a Onda Q e T o que aumenta o risco de taquicardia ventricular, anginas de peito, paragem cardíaca e enfarto do miocárdio estão classificadas como muito raras.

É por isso necessário ter em conta a existência de algum problema cardíaco e histórico familiar, visto que o metilfenidato pode evidenciar problemas não diagnosticados. Pode ocorrer morte súbita, estatisticamente considerado raro (Graham et al., 2011; Heal & Pierce, 2006).

Sendo que os dados relativo aos efeitos cardiovasculares ainda necessitam de mais estudo (Awudu & Besag, 2014). No entanto é recomendável um acompanhamento da pressão arterial e frequência cardíaca. Deve ter-se em atenção indivíduos que tenham histórico próprio ou familiar de doenças do sistema cardiovascular antes de iniciar a terapêutica, caso seja necessário recomenda-se que se referencie a um Cardiologista, devendo sempre pesar o benefício/risco de terapêutica nestas situações(Awudu & Besag, 2014).

Já com a D-Anfetamina /Lisdexanfetamina a curto prazo não se verificaram alterações significativas na pressão arterial mas foram descritas pequenas alterações no batimento cardíaco. Já a longo prazo verificam-se alterações ligeiras de aumentos dos batimentos cardíacos, como da pressão arterial.

No caso de crianças e adolescentes um hipótese proposta para explicar o aumento da pressão arterial e dos batimentos cardíacos tem haver o com fato de estarem em crescimento.

Os dados demonstram influência estatística mas pouca relevância clinica. No que toca a dados recolhidos por eletrocardiograma os dados recolhidos apontam para alterações no intervalo QTc mas novamente as diferenças aparentam ser estatisticamente significativas mas clinicamente insuficientes para serem consideradas (Berman, Kuczenski, McCracken, & London, 2009). No entanto é recomendado que antes de iniciar a terapêutica seja feito o despiste para doenças cardiovasculares e que ao longo da terapêutica se repitam de 6 em 6 meses(Awudu & Besag, 2014)

Nutrição

A dopamina é o neurotransmissor com maior efeito de sensação de recompensa após refeições e regula a energia necessária a ingerir ao inibir também a expressão do neuropeptído Y, um estimulante da sensação de fome, e inibindo as áreas perifornical e

ventromedial do hipotálamo e núcleo arqueado estruturas do cérebro relacionadas com a fome.

Havendo um aumento de dopamina pela toma de metilfenidato e D-Anfetamina coloca-se a hipótese de a perda de peso e apetite se justificar ao aumento da mesma. (Danilovich, Mastrandrea, Cataldi, & Quattrin, 2014; Kuo, 2003).

Problemas de Crescimento

Estão descritos estudos que relatam atrasos no crescimento em terapêutica com estimulantes. Sendo que, uma das possíveis causas está no fato da Dopamina inibir a produção da Somatotropina que promove o crescimento. Além de que esta hormona promove a produção de Somatomedina C (IGF-1) que por sua vez promove aumento da cartilagem. Foi também possível denotar, *In Vitro*, outra possível causa diminuição da cartilagem por ação dos estimulantes que inibiam a absorção de sulfatos pelas mesmas interferindo no seu metabolismo.

Sendo que a longo prazo não se verificou influência da toma de estimulantes, até porque aquando se cessação da terapêutica se assistia a um mecanismo compensatório de produção de hormona de crescimento.(Faraone, Biederman, Morley, & Spencer, 2008).

Náuseas, Vômitos e Cãibras no Estômago

Medicamentos antagonistas dos recetores da Dopamina D2 são largamente usados no controlo de náuseas e vômitos prevenindo que as mesmas ocorram por esta via.

Tendo em conta que o metilfenildato aumenta a concentração de Dopamina é possível pressupor que poderá ocorrer sensações de vômitos, náuseas e cãibras no estômago aquando tratamento com estimulantes (Heal & Pierce, 2006)

Perturbações do Sono

A Dopamina cria estímulos quer a nível motor como psicológico. Existem relatos de insónia e outras perturbações de sono com a utilização de estimulantes (Heal & Pierce, 2006).

Estudos indicam que durante tratamento com Metilfenidato e D-Anfetamina estas aumentavam o tempo de latência até adormecer (Mitchell & Weinshenker, 2010). Estão também descritos aumento do tempo entre estados de sono, aumento do período da fase de Movimento Rápido dos Olhos (REM) e aumento da fragmentação da REM. No

entanto, é difícil perceber se a perturbação do sono é efeito da medicação, por haver um efeito rebound ou ainda se a perturbação do sono é uma característica da PHDA. Não havendo consenso por existirem estudos que confirmam as três possibilidades (Heal & Pierce, 2006; Konofal, Lecendreux, & Cortese, 2010).

Psicose Induzida

A psicose induzida surge pode surgir por exposição prolongada. Atualmente a teoria que prevalece indica-nos que existe uma sensibilização. Ou seja progressivamente vai aumentando a quantidade de dopamina libertada pelos neurónios para a fenda sináptica por cada toma. O que poderá explicar a sintomatologia psicótica.

Contudo não é possível explicar se a anfetamina é um fator “gatilho” que despoleta a sintomatologia ou se é derivado à exposição ao longo do tempo que provoca o desenvolvimento da patologia.

No caso de haver antecedentes de esquizofrenia diagnosticada ou sintomatologia aparente de esquizofrenia existe maior probabilidade de sofrer estados psicóticos induzidos pela toma de anfetaminas. Sendo que pessoas que tenham sido diagnosticadas outras desordens psiquiátricas também têm maior possibilidade de desenvolver psicose induzida pelas anfetaminas.

A psicose induzida trata-se duma situação aguda que pode ser revertida pela interrupção da terapêutica e, caso seja necessário, a administração de antipsicóticos como olanzapina e haloperidol. No entanto estima-se que 25% daqueles que sofrerem uma psicose induzida aguda venham a desenvolver uma psicose crónica (Bramness et al., 2012; Paparelli, Di Forti, Morrison, & Murray, 2011).

No caso do metilfenidato existem poucos relatos de psicose induzida. Sendo que estão associadas a tomas excessivas ou tomas concomitantes com álcool ou drogas recreativas ou a pré-existência doutras psicopatologias prévias. No entanto a interrupção da terapêutica revelou-se eficaz na interrupção da psicose induzida.

O mecanismo pelo qual surge a psicose induzida pelo metilfenidato supõe-se que ocorra devido à disfunção da enzima dopamina-beta-hidroxilase, responsável pela biotransformação da dopamina em noradrenalina, no entanto mais estudos são necessários para entender o mecanismo responsável por este efeito secundário (Kraemer, Uekermann, Wiltfang, & Kis, 2010).

Efeitos Secundários do Metilfenidato por Frequência

Estão descritos nos resumos de características das várias formas formulações do metilfenidato por frequência as restantes reações adversas:

Muito Frequentes: Diminuição do Apetite, Insónia, Nervosismo, Cefaleia, Náuseas, boca seca.

Frequentes: Nasofaringite, Anorexia, Redução Moderada no Ganho de Peso e Altura durante Utilização Prolongada em Crianças, Instabilidade Afetiva, Agressividade. Agitação, Ansiedade, Depressão, Irratibilidade, Comportamento anormal, Inquietação, Perturbações do Sono, Diminuição da Libido, Ataques de pânico, Stress, Tremor, Tonturas, Discinesia, Hiperatividade Psicomotora, Sonolência, Arritmia, Palpitações, Taquicardia, Hipertensão, Frio Periférico, Tosse Dor Faringolaríngea, Dispneia, Dor Abdominal, Diarreia, Desconforto Estomacal, Vômitos, Dispepsia, Dor de Dentes, Hiperidrose, Alopecia, Prurido, Erupção Cutânea, Urticária, Artralgia, Pirexia, Fadiga, Sede.

Pouco Frequentes: Gastroenterite, Reações de Hipersensibilidade (ex.: Edema Angioneurótico), Reações anafiláticas, Inchaço Auricular, Condições Bolhosas, Condições esfoliativas, Urticárias, Prurido, Eritema e Erupções, Perturbações Psicóticas, Alucinações Auditivas/visuais/tácteis, Raiva, Ideação Suicida, Humor alterado, Oscilações de Humor, Estado Lacrimejante, Tiques, Agravamento de Tiques ou Síndrome de Tourette, Hipervigilância, Tensão, Sedação Acatisia, Diplopia, Desfocada, Dor no Peito, Obstipação, Elevação de Enzimas Hepáticas, Edema Angioneurótico, Condições Bolhosas, Condições Esfoliativas, Mialgia, Contração Espasmódica Muscular, Rigidez Muscular, Hematúria, Dor no Peito, Sopro Cardíaco, Aumento das Enzimas Hepáticas

Raros: Mania, Desorientação, Perturbação da Libido, Dificuldades em Acomodação Visual, Midríase, Perturbações da Visão, Angina de Peito, Eritema Macular, Eritema, Ginecomastia.

Muito Raros: Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Púrpura Trombocitopenia, Tentativa de Suicídio (Incluindo Suicídio Concluído), Humor Depressivo, Pensamento Anormal, Apatia, Comportamentos Repetitivos, Concentração Excessiva, Convulsões, Movimentos Coreoatetóides, Défice Neurológico Isquémico Reversível, Síndrome maligna dos Neurolépticos (não se encontra devidamente documentado), Paragem Cardíaca, Enfarte do Miocárdio, Arterite Cerebral e/ou Oclusão, Fenómeno de Raynaud, Função Hepática Anormal incluindo Coma Hepático, Eritema Multiforme, Dermatite Esfoliativa, Erupção esfoliativa, Erupção Fixa, Câibras Musculares, Morte Cardíaca Súbita, Aumento da Fosfatase Alcalina no Sangue, Aumento da Bilirrubina Sanguínea, Diminuição da Contagem de Plaquetas, Contagem anormal de Leucócitos.

Frequência Desconhecida: Taquicardia Supraventricular, Bradicardia, Extrassístoles Ventriculares, Extrassístolesancitopenia, Delírios, Perturbações do Raciocínio, Estado Confusional, Dependência (do qual se destacam casos de abuso com maior frequência mas formulações de libertação imediata), Perturbações Vasculares Cerebrais, Bradicardia, Extrassístoles Ventriculares, Extrassístoles, Desconforto no Peito, Hiperpirexia.

O Infarmed I.P. estipula que são “Muito Frequentes” as reações que ocorrem em pelo menos 1 em cada 10 indivíduos, “Frequentes” em mais de 1 em cada 100 e inferior a 1 em cada 10, “Pouco Frequentes” as que ocorrem entre 1 indivíduo em cada 1.000 mas inferior a 1 em cada 100, “Raros” em pelo menos 1 em cada 10.000 mas menor que 1 em cada 1.000. Sendo que os “Muito Raros” classificam-se enquanto por surgirem em menos que 10.000 indivíduos. Sendo que “Desconhecidos” indica não haver dados suficientes para se estipular um rácio de ocorrência (Infarmed I.P., 2011a, 2014, 2015)

Efeitos Secundários por Frequência da Lisdexanfetamina

Crianças (6-12 anos de idade)

Muito Frequentes: Cefaleias, Diminuição do Apetite, Insónias.

Frequentes: Tiques, Labilidade Afetivas, Agressão, Tonturas, Sonolência, Boca Seca, Diarreia, Obstipação, Dor na Parte Superior do Abdómen, Náuseas, Vômitos, Erupção Cutânea, Irritabilidade, Fadiga.

Pouco Frequentes: Reações de Hipersensibilidade, Agitação, Ansiedade, Logorreia, Disforia, Hiperatividade Psicomotora, Bruxismo, Dermatilomania, Mania, Alucinações, Tremores, Discinesia, Visão Desfocada, Midríase, Taquicardia, Palpitações, Fenómeno de Raynaud, Dispneia, Hiperhidrose, Urticária, Nervosismo, Aumento da Tensão Arterial.

Frequência Desconhecida: Reação Anafilática, Euforia, Cardiomiopatia, Hepatite Eosinofílica, Angiodema, Síndrome Stevens-Johnson.

Adolescentes (13-17 anos de idade)

Muito Frequentes: Diminuição do Apetite, Insónia, Cefaleias, Diminuição de Peso.

Frequentes: Ansiedade, Labilidade afetiva, Tonturas, Agitação, Tremores, Sonolência, Taquicardia, Palpitações, Dispneia, Boca Seca, Diarreia, Obstipação, Dor Superior no Abdómen, Náuseas, Vômitos, Irritabilidade, Fadiga, Nervosismo, Aumento da Tensão Arterial.

Pouco Frequentes: Agitação, Logorreia, Depressão, Tiques, Euforia, Hiperatividade Psicomotora, Dermatilomania, Alucinações, Agressão, Midríase, Hiperhidrose, Urticária, Erupção Cutânea, Disfunção Erétil, Pirexia.

Frequência Desconhecida: Reação Anafilática, Hipersensibilidade, Bruxismo, Episódios Psicóticos, Mania, Discinesia, Visão Desfocada, Cardiomiopatia, Angiodema, Síndrome Stevens-Johnson.

Adultos (>17 Anos de idade)

Muito Frequentes: Diminuição Apetite, Insónias, Cefaleias, Boca Seca.

Frequentes: Agitação, Ansiedade, Libido Diminuída, Hiperatividade Psicomotora, Bruxismo, Tonturas, Agitação, Tremores, Taquicardia, Palpitações, Dispneia, Diarreia, Obstipação, Dor na Parte Superior do Abdómen, Náuseas, Hiperhidrose, Disfunção Erétil, Irritabilidade, Fadiga, Fadiga, Nervosismo, Aumento da Tensão Arterial, Diminuição de Peso.

Pouco Frequentes: Hipersensibilidade, Logorreia, Depressão, Tiques, Labilidade Afetiva, Disforia, Euforia, Hiperatividade Psicomotora, Dermatilomania, Mania, Sonolência, Discinesia, Visão Desfocada, Vômitos, Urticária, Erupção Cutânea, Pirexia.

Frequência Desconhecida: Reação Anafilática, Episódios Psicóticos, Alucinações, Agressão, Convulsões, Midríase, Cardiomiopatia, Fenómeno de Raynaud, Hepatite Eosinofílica, Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson.

O Infarmed I.P. estipula que são “Muito Frequentes” as reações que ocorrem em pelo menos 1 em cada 10 indivíduos, “Frequentes” em mais de 1 em cada 100 e inferior a 1 em cada 10, “Pouco Frequentes” as que ocorrem entre 1 indivíduo em cada 1.000 mas inferior a 1 em cada 100, “Raros” em pelo menos 1 em cada 10.000 mas menor que 1 em cada 1.000. Sendo que os “Muito Raros” classificam-se enquanto por surgirem em menos que 10.000 indivíduos. Sendo que “Desconhecidos” indica não haver dados suficientes para se estipular um rácio de ocorrência (Infarmed I.P., 2016)

Inibidor da Recaptação da Noradrenalina, Não Estimulante

Atomoxetina

De acordo com o prontuário terapêutico, a Atomexitina encontra-se na mesma classificação que o metilfenidato, “Estimulantes Inespecíficos do Sistema Nervoso Central”(Infarmed I.P., n.d.-b). No entanto, no resumo de características do medicamento da Atomoxetina pode-se ler “A Atomoxetina não é um psicoestimulante”(Infarmed I.P., 2013a). Contudo, a bibliografia consultada classifica a Atomoxetina como sendo o primeiro não estimulante indicado no tratamento da PHDA.

A Atomoxetina deriva da fenoxipropilamina e (-) isómero do análogo orto-metilfenoxi de nisoxtina(Garnock-Jones & Keating, 2009a).

Na Europa está recomendada em casos onde exista conhecimento prévio de abuso de substâncias, ansiedade e tiques nervosos, onde a terapêutica com Metilfenidato não se revelou suficiente ou ocorreram reações adversas com relevância clínica que justifique a alteração, ou caso se pretenda uma terapêutica farmacológica que não recorra a estimulantes (Cheng, Chen, Ko, & Ng, 2007).

Tabela 4. Formas Farmacêuticas de Atomoxetina Comercializadas em Portugal. *Adaptado de* (Infarmed I.P., 2013a, 2013b).

Forma farmacêutica	Dosagem	Dose Inicial Diária	Dose Máxima Diária	Posologia
Cápsula	10, 18, 25, 40, 60, 80 e 100mg	Mais de 70kg: 40mg/dia	Mais de 70kg: 100mg	Uma Cápsula pela manhã (podendo ser duas vezes ao dia caso se divida a dose uniformemente)
Solução Oral		Até 70kg: 0,5mg/kg	Até 70 kg: 1,2mg/kg	Uma toma única pela manhã (podendo ser duas vezes ao dia caso se divida a dose uniformemente)

Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

A Atomoxetina, quando administrada oralmente, tem uma elevada absorção que varia entre os 63% e 94%. Esta é minimamente afetada pelo consumo concomitante de comida. Possui ainda elevada afinidade pelas proteínas plasmáticas, em específico com a Albumina, cerca de 98%. No entanto, sofre uma elevada biotransformação hepática através da via metabólica enzimática do Citocromo P450 2D6 (CYP2D6) onde é oxidado e forma o metabolito 4-hidroxiatomoxetina.

Sabe-se que cerca de 7% da população Caucasiana possui pouco poder de metabolização de fármacos pela CYP2D6, pelo que a Atomoxetina é, então, metabolizada principalmente pela via CYP2C19 formando o metabolito N-desmetilatomoxetina com menor efeito terapêutico. Mesmo nestes casos o metabolito 4-hidroxiatomoxetina é predominante.

Apesar da metabolização acima descrita, a Atomoxetina é a que se encontra em maior concentração plasmática. Sendo que a 4-hidroxiatomoxetina corresponde a 1% da atomoxetina em circulação plasmática em indivíduos com rápida metabolização. Por outro lado, a N-desmetilatomoxetina ainda possui menor percentagem de concentração. A população com metabolização lenta deve ser monitorizada pois nestes a concentração de fármaco em circulação será maior, podendo despoletar, consequentemente, maior risco de ocorrência de efeitos secundários, pelo que o ajuste de doses é recomendado.

A Atomoxetina demora cerca de 1-2 horas a atingir o seu máximo de concentração plasmática. Nos indivíduos com elevada metabolização a concentração máxima

plasmática com uma dosagem de 20mg duas vezes ao dia é de sensivelmente 184ng/ml, sendo que nos indivíduos com baixo poder de metabolização é de cerca de 915ng/ml.

Quanto ao tempo de semi-vida do fármaco, também aqui se encontram diferenças entre os dois tipos de metabolização. Sendo que, para a mesma dose de 20 mg de atomoxetina duas vezes ao dia, nos de rápida metabolização o fármaco tem um tempo de semi-vida de cerca de 4-5 horas e 20 horas para indivíduos com metabolização lenta.

A excreção do fármaco é 80% feita pela urina após a 4-hidroxiatomoxetina ter sido gluconizada em 4-hidroxiatomoxetina-O-glucoronídeo, sendo a via fecal responsável por 17% da excreção (Garnock-Jones & Keating, 2009a, 2009b; Infarmed I.P., 2013a; Prasad & Steer, 2008; Sauer, Ring, & Witcher, 2005; Yu, Li, & Markowitz, 2016).

Mecanismo de Ação da Atomoxetina

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o principal alvo de ação da Atomoxetina são os transportadores de noradrenalina, como se pode ver na Figura 8, pois esta tem elevada afinidade e seletividade pelos mesmos. Deste modo impede assim a recaptação da monoamina noradrenalina, aumentando a sua concentração na fenda sináptica. Supõe-se que a ação da Atomoxetina se concentre mais em zonas ricas em neurónios noradrenérgicos.

Em alguns estudos com ratinhos de laboratório foi detetada inibição dos transportadores pré-sinápticos da Serotonina e Dopamina, sendo por isso, uma área que necessita de mais aprofundamento.

No que toca ao seu metabolito principal, 4-hidroxiatomoxetina, é-lhe reconhecida atividade terapêutica semelhante à atomoxetina, já o metabolito N-desmetilatomoxetina apresenta muito pouca atividade (Cheng et al., 2007; Clemow & Bushe, 2015; Ding et al., 2014; Garnock-Jones & Keating, 2009a, 2009b; Prasad & Steer, 2008)



Figura 8. Mecanismo de Ação da Atomoxetina. *Adaptado de* (Lilly Medical, 2013).

Efeitos Secundários da Atomoxetina e as Suas Implicações

Suicídio

Ensaios clínicos reportaram que em alguns casos surgiram pensamentos de suicídio. Numa meta-análise de vários ensaios, verificou-se que a idealização de suicídio era de 0,37% dos participantes *versus* 0% dos que se encontravam a tomar placebo.

Não é conhecido nenhum caso de suicídio de pessoas com PHDA a tomar Atomoxetina, sendo, no entanto, aconselhável que o médico prescriptor esteja atento para eventuais sinais (Garnock-Jones & Keating, 2009a).

Não é conhecido o mecanismo pelo qual este efeito secundário ocorre. No entanto, poderá estar relacionado com eventuais concentrações baixas de Noradrenalina (Jokinen, Ouda, & Nordström, 2010). Assumindo que exista uma ação da atomoxetina na inibição dos transportadores de Serotonina, o efeito esperado seria o oposto pois, o aumento da Serotonina na fenda sináptica tem efeito na prevenção da idealização e concretização de suicídio, tendo como exceção a população adolescente onde em alguns casos estão relatados idealização e concretização de suicídio (Barbui, Esposito, & Cipriani, 2009).

Perturbações do Sono

Durante o sono, especialmente no córtex cerebral, a diminuição da concentração de neurotransmissores como a noradrenalina permite que a atividade sináptica não seja

seguida por potencial sináptico. Tal sucede-se visto que durante o sono o corpo não está em interação com o meio (Tononi & Cirelli, 2006).

No *locus coeruleus* a libertação de noradrenalina vai diminuindo até ser quase nula na fase REM, tendo depois um papel importante ao acordar (Mitchell & Weinshenker, 2010). Todavia, a Atomoxetina revelou provocar aumentos na latência do adormecer (menores que os do Metilfenidato), diminuição do tempo total de sono (também inferior ao de Metilfenidato) e aumento de interrupções durante o sono (superior ao Metilfenidato) em crianças com PHDA (Garnock-Jones & Keating, 2009a). Sendo que, problemas relacionados com sono foram também relatados em adultos (L. a Adler, Spencer, Williams, Moore, & Michelson, 2008).

Sistema Cardiovascular

Pequenas alterações no funcionamento do transportador da noradrenalina podem ter impacto na regulação do sistema cardiovascular. Visto que a ação do transportador da noradrenalina no sistema cardiovascular é tanto central como periférico.

Na presença de bloqueadores do transportador verificou-se a diminuição de atividade da Renina e diminuição da concentração plasmática da Angiotensina II. Observa-se também uma diminuição da vasoconstrição renal em posição vertical e, em posição ereta, um aumento da frequência cardíaca devido ao bloqueio do transportador. O aumento do ritmo cardíaco verifica-se mais na população masculina que feminina supondo-se que exista menor interferência do transportador no ritmo cardíaco feminino (Schroeder & Jordan, 2012). No entanto, não existem evidências que relacionem alterações clinicamente significativas no ritmo cardíaco, pressão arterial e alterações nos resultados de eletrocardiograma com a toma de Atomoxetina.

Também não são conhecidas mortes súbitas relacionadas com a terapêutica. Verificou-se em alguns estudos, com relevância estatística, casos de arritmia com taquicardia, aumento da onda QTc, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial (sistólica e diastólica), entre outros.

Torna-se por isso imperativo que se monitorize parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial antes e durante o tratamento com atomoxetina (Martinez-Raga, Knecht, Szerman, & Martinez, 2013; Vitiello, 2008)

Efeitos Secundários da Atomoxetina Por Frequência

Muito Frequentes: Apetite Diminuído, Cefaleias, Sonolência, Dor Abdominal, Vômitos, Náuseas, Xerostomia, Náuseas, Tensão Arterial Aumentada, Frequência Cardíaca Aumentada,

Frequentes: Agitação, Diminuição da Libido, Perturbações do Sono Depressão. Humor Depressivo, Ansiedade, Tonturas Disgeusia, Parestesia, Sonolência e Sedação, Tremor, Palpitações, Taquicardia, Afrontamentos, Rubor Quente, Dor Abdominal, Obstipação, Dispepsia, Flatulência, Vômitos, Dermatite, Hiperhidrose Erupção Cutânea, Disúria, Polaquiúria, Hesitação Urinária, Retenção Urinária, Dismenorreia, Perturbação da Ejaculação, Disfunção Erétil, Prostatite, Dor Genital no Homem, Astenia, Fadiga, Letargia, Arrepios, Sensação de Nervosismo, Irritabilidade, Sede e Peso Diminuído.

Pouco Frequentes: Acontecimentos Relacionados com Suicídio, Agressão, Hostilidade, Labilidade Emocional, Inquietação, Tiques, Síncope, Enxaqueca, Hipostesia, Prolongamento do Intervalo QT, Algidez Periférica, Dispneia, Reações Alérgicas, Prurido, Urticária, Ausência de Ejaculação, Irregularidades Menstruais, Alterações do Orgasmo, Sensação de Frio e Dor Torácica.

Raros: Psicose (incluindo Alucinações), Convulsões, Fenómeno de Raynaud, Valores Aumentados/Anormais de testes da função hepática, Icterícia, Hepatite, Lesão Hepática, Insuficiência Hepática Aguda, Aumento da bilirrubina no sangue, Espasmos Musculares, Urgência Miccional e Priapismo (Infarmed I.P., 2013a)

O Infarmed I.P. estipula que são “Muito Frequentes” as reações que ocorrem em pelo menos 1 em cada 10 indivíduos, “Frequentes” em mais de 1 em cada 100 e inferior a 1 em cada 10, “Pouco Frequentes” as que ocorrem entre 1 individuo em cada 1.000 mas inferior a 1 em cada 100, “Raros” em pelo menos 1 em cada 10.000 mas menor que 1 em cada 1.000. Sendo que os “Muito Raros” classificam-se enquanto por surgirem em menos que 10.000 indivíduos. Sendo que “Desconhecidos” indica não haver dados suficientes para se estipular um rácio de ocorrência (Infarmed I.P., 2013a).

Possíveis Alternativas e/ou Complementos da terapêutica Farmacológica

Clonidina

A utilização de estimulantes com Clonidina ou utilização de Clonidina de forma isolada têm demonstrado eficácia no tratamento da PHDA, sendo que, a tolerabilidade e segurança de utilização, especialmente em crianças, ainda precisa de mais investigação.

A Clonidina funciona como agonista dos recetores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos do *Locus Coeruleus* resultando numa menor libertação de Noradrenalina e consequentemente diminuição da hiperatividade e impulsividade.

Por possuir uma elevada absorção e para evitar flutuações farmacocinéticas é necessário que seja administrada em forma de libertação prolongada evitando assim várias tomas diárias, que consequentemente poderiam aumentar as reações adversas.

Estão reportadas alterações cardiovasculares como bradicardia, casos de efeito “rebound” de aumento da pressão arterial por falha de toma ou abandono da terapêutica, sonolência, cansaço, sedação. Estão ainda descritos casos de morte súbita de crianças com clonidina como terapêutica (DAVISS et al., 2008; Jain, Segal, Kollins, & Khayrallah, 2011; PALUMBO et al., 2008; Scahill, 2009).

Contudo, em Portugal apenas existe a formulação de comprimido com a dosagem de 0,15mg indicado no tratamento da Hipertensão (Infarmed I.P., 2012).

Modafinil

O Modafinil é um estimulante, tal como o metilfenilato e a lisdexanfetamina, tendo, no entanto, diferenças estruturais e farmacológicas. Sabe-se que atua ao aumentar a atividade do córtex pré-frontal.

Quando, comparado com placebo, o Modafinil demonstra eficácia em atenuar a sintomatologia da PHDA, com menos efeitos secundários que os atuais estimulantes. No entanto estão relatados efeitos secundários dermatológicos severos como síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme, perturbações do sono como insónias, dores de cabeça e diminuição do apetite.

As doses utilizadas variam entre 170-425mg uma vez por dia ou faseadas, definida consoante a idade e peso dos indivíduos.

Poderá vir a ser mais uma terapêutica alternativa mas alguns autores apontam como sendo necessário desenvolver novas formulações de forma a diminuir as reações adversas (Kumar, 2008; Wang et al., 2017). Ainda assim, em Portugal, o princípio ativo

Modafinil existe apenas na formulação de comprimidos com a dosagem de 100mg e está apenas indicado para o tratamento de sonolência excessiva devido a narcolepsia ao promover o estado de vigília (Infarmed I.P., 2011b).

Terapêuticas Não Farmacológicas

Suplemento Alimentar de Omega-3

Omega-3 é constituído por dois óleos gordos essenciais. São eles ácido eicosapentanóico (mais conhecido pela sigla inglesa EPA) e ácido docosahexaenóico (mais conhecido pela sigla inglesa DHA) os quais são conhecidos pelos seus efeitos “protetivos” do sistema cardiovascular e pela sua capacidade anti-inflamatória.

Possui também a capacidade de aumentar a fluidez e composição fosfolipídica das células nervosas, algo que se pode refletir num aumento de Dopamina e Serotonina libertada para a fenda sináptica. Contudo, as dietas ocidentais contém por norma um rácio elevado de Omega-6 e fraco de Omega-3.

O Omega-6 tem como um dos seus constituintes o ácido araquidónico que é um precursor de eicosanóides como a prostaglandina e a tromboxina o que poderá justificar inflamações a nível neuronal.

No que toca a segurança e tolerabilidade, não são conhecidos quaisquer efeitos secundários em doses terapêuticas, sendo que doses superiores a 3g diárias deverão ser monitorizadas pelo médico, pois, em doses elevadas poderão surtir reações como náuseas, diarreia, eructação, sendo necessária monitorização extra em indivíduos que façam terapêutica anticoagulante pois a EPA poderá potenciar a sua ação.

Até à data os dados recolhidos manifestaram-se insuficientes e inconclusivos. Contudo, têm-se atribuído melhorias nas pessoas com PHDA, sendo por isso recomendado a toma concomitante com estimulantes (Richardson, 2006; Ross, Seguin, & Sieswerda, 2007; Salehi, Mohammadbeigi, Sheykholeslam, Moshiri, & Dorreh, 2016).

Terapêutica Psicossocial

As terapêuticas psicossociais baseiam-se em intervenções diretas no indivíduo ou indiretas através daqueles que participam no seu meio social. No entanto, a literatura indica que o sucesso das terapêuticas Psicossociais são dependentes da terapêutica farmacológica para resultados clinicamente relevantes. No fundo, por si só a terapêutica

psicossocial revelou ser insuficiente mas potenciadora da terapia farmacológica (Antshel & Olszewski, 2014; Chronis, Jones, & Raggi, 2006; Hofmann, Asnaani, Vonk, Sawyer, & Fang, 2012; Safren et al., 2010; Young & Myanthy Amarasinghe, 2010)

Intervenção com Pais ou Cuidadores

É recomendada a intervenção em pais ou cuidadores desde os primeiros indícios de sintomatologia na criança a qual que possa prever PHDA, isto é, desde uma fase pré-escolar em que se denotem sinais como hiperatividade, inatenção e comportamentos impulsivos. Ressalva-se, no entanto, a possibilidade de existir comportamentopositor, depressão e ansiedade enquanto comorbidade da PHDA.

O comportamento da criança tende afetar a relação do próprio com os pais ou cuidadores e vice-versa. Especialmente a relação com a figura maternal, que tende a desenvolver depressão, isolamento social e culpabilização.

Quando a reação dos pais ou cuidadores ao comportamento dos filhos não for a ideal poderá haver manutenção e até agravamento da sintomatologia da criança, é por isso importante treinar os pais ou cuidadores tornando-os mais competentes a elaborar estratégias para lidar com as necessidades da criança. Exemplos dessas estratégias passam pela aprendizagem de técnicas de identificação do comportamento, através de reação por reforço positivo como atribuição de recompensas, elogios por bons comportamentos e reforço negativo por ignoraçãoplaneada, períodos de isolamento entre outros.

No caso de se tratar de adolescentes, o treino dos pais ou cuidadores tem de incidir principalmente em definição de objetivos. Os pais ou cuidadores são ensinados a negociar objetivos e a recompensar esforços. Quando o comportamento é inadequado é incentivado que os pais ou cuidadores retirem privilégios aos adolescentes, previamente atribuídos, ou atribuam tarefas domésticas (Chronis et al., 2006; Young & Myanthy Amarasinghe, 2010).

Intervenção no Meio Escolar

A intervenção no meio escolar passa principalmente por formação e esclarecimento de dúvidas relativas à forma de lidar com alunos com PHDA, tendo em conta os antecedentes reportados.

São definidos então métodos para o professor reagir consoante o comportamento. Tal como aos pais é sugerido ao professor que empregue elogios e recompensas em caso

de comportamento aceitável e utilizem técnicas como tempo de isolamento e reflexão ou que ignore de forma planeada os comportamentos impróprios.

Além disso é recomendado que diariamente o professor envie um relatório do comportamento do aluno durante as aulas. Devendo constar no relatório também objetivos futuros. Os objetivos devem ser baseados no comportamento do mesmo sendo que se deve começar por objetivos de comportamento facilmente atingíveis e que evoluam progressivamente, estimulando assim o aluno ao longo do tempo de modo a atingir o comportamento e rendimento esperado.

Também se incentiva os pais ou encarregados de educação a complementar o resultado do relatório ao recompensarem consoante os objetivos cumpridos (Chronis et al., 2006; Young & Myanathi Amarasinghe, 2010).

Terapia Cognitivo-Comportamental

Quanto à terapia cognitivo-comportamental esta baseia-se na inter-relação entre sentimentos, comportamentos e pensamentos. De facto a intervenção num dos elementos poderá alterar os restantes também.

Ao nível cognitivo a terapêutica vai incidir em padrões de pensamento com impacto no funcionamento e assim tentar corrigir pensamentos causadores do comportamento impróprio.

Inicialmente é requerido à pessoa que compreenda a perturbação e os seus sintomas e seguidamente é-lhe explicado o funcionamento das sessões de terapia. Por fim, o individuo será incentivado a refletir sobre si mesmo e os seus problemas e a pensar sobre estes de forma diferente.

Quanto ao comportamento, o objetivo é alterar “pensamentos automáticos”. Para tal são utilizadas técnicas de *role-playing*, reforço contingente de causa e efeito, exposição e treino de técnicas de relaxamento. As referidas técnicas são aplicadas consoante haja necessidade, especialmente no caso de haver comorbidades de depressão, ansiedade entre outros. Sendo que posteriormente são atribuídas funções para o individuo cumprir entre sessões. As sessões de terapia podem incluir ou não a presença dos pais ou cuidadores.

As sessões de terapia cognitivo-comportamental para adultos, encontram-se melhor estudadas, no entanto, acabam por ter maior incidência no comportamento que no

processo cognitivo (Antshel & Olszewski, 2014; Chronis et al., 2006; Young & Myanthy Amarasinghe, 2010)

CONCLUSÃO

Considerando o relato do médico escocês Alexander Crichton, em 1978, sobre crianças com dificuldades de concentração, podemos assumir que não se trata de uma perturbação recente, e analisando os valores de prevalência é possível afirmar que não é algo característico apenas de determinados países. Estamos então perante de uma doença que ao longo dos anos tem vindo a ser aprofundada, quer através dos critérios de diagnóstico, opções terapêuticas e conhecimento das suas implicações.

No entanto, ainda é preciso investir na investigação da mesma começando pela etiopatologia pois só melhorando a compreensão das causas da doença se poderá aperfeiçoar os critérios de diagnóstico e melhorar a terapêutica instituída.

É ainda necessário pugnar pela uniformização de *guidelines* que auxiliem os Profissionais de Saúde, evitando diferentes critérios de diagnóstico, diminuindo possíveis casos por diagnosticar e/ou mal diagnosticados. Procurando assim melhorar as condições de vida dos doentes.

Quanto à terapêutica farmacológica, onde se denota um grande foque em diminuir as reações adversas da medicação, quer através de estratégias de princípio ativo, como a Atomoxetina e Lisdexanfetamina, quer pela formulação de mecanismos de administração, como por exemplo no caso do Metilfenidato e as recentes formulações de libertação prolongada. No entanto, apesar de se assumir um perfil seguro de utilização a terapêutica farmacológica não deixa de ter um leque elevado de efeitos secundários o que obriga a que o profissional de saúde tenha de ter em conta aquando a prescrição. Assim recomenda-se um acompanhamento ao longo do tratamento de forma a minimizar os riscos.

Quanto às Terapêuticas não-farmacológicas estas apresentam valor acrescentado mas de forma complementar à terapêutica farmacológica. Não devendo por isso, ser menosprezadas.

Por fim, deve-se procurar informar a população em geral de forma a diminuir o estigma associado. Educar todos aqueles que lidem com indivíduos com PHDA, como por exemplo pais ou encarregados de educação, professores e os próprios que através de uma terapêutica adequada é possível atenuar os sintomas e contribuir para melhores condições de vida, eventualmente prevenindo comorbidades como a depressão e/ou ansiedade, garantindo que sejam capazes de identificar e relatar eventuais efeitos adversos perante o médico prescriptor, garantindo uma melhor adesão à terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- Adler, L. A., Alperin, S., Leon, T., & Faraone, S. V. (2016). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Lisdexamfetamine in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, XX(Xx), cap.2016.0121. <http://doi.org/10.1089/cap.2016.0121>
- Adler, L. a, Spencer, T. J., Williams, D. W., Moore, R. J., & Michelson, D. (2008). Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *Journal of Attention Disorders*, 12(3), 248–53. <http://doi.org/10.1177/1087054708316250>
- Almeida, J., Xavier, M., Cardoso, G., Pereira, M., Gusmão, R., Corrêa, B., ... Silva, J. (2013). *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1.º Relatório*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Antshel, K. M., & Olszewski, A. K. (2014). Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents with ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 23(4), 825–842. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2014.05.001>
- Awudu, G. A. H., & Besag, F. M. C. (2014). Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug Safety*, 37(9), 661–676. <http://doi.org/10.1007/s40264-014-0201-8>
- Barbui, C., Esposito, E., & Cipriani, A. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *Canadian Medical Association Journal*, 180(3), 291–7. <http://doi.org/10.1503/cmaj.081514>
- Baumeister, A. A., Henderson, K., Pow, J. L., & Advokat, C. (2012). The Early History of the Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the History of the Neurosciences*, 21(August 2012), 263–279. <http://doi.org/10.1080/0964704X.2011.595649>
- Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T., & London, E. D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123–142. <http://doi.org/10.1038/mp.2008.90>
- Berridge, C. W., & Arnsten, A. F. T. (2015). Catecholamine mechanisms in the prefrontal cortex: Proven strategies for enhancing higher cognitive function. *Current*

- Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 33–40.
<http://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.002>
- Bloom, J. S., & Hynd, G. W. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 15(2), 59–71. <http://doi.org/10.1007/s11065-005-6252-y>
- Bradley, C. (1937). The Behavior of Children Receiving Bensedrine. *American Journal of Psychiatry*, 94, 577–585. <http://doi.org/10.1176/ajp.94.3.577>
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E., ... Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12(1), 221. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>
- Buckner, R. L. (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron*, 80(3), 807–815. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.044>
- Cassidy, J. C. (2015). PREDICTING THE PRESENCE OF CHILDHOOD TRAUMA EXPOSURE IN CHILDREN WITH ADHD SYMPTOMOLOGY. Capella University.
- Cheng, J. Y. W., Chen, R. Y. L., Ko, J. S. N., & Ng, E. M. L. (2007). Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*, 194(2), 197–209. <http://doi.org/10.1007/s00213-007-0840-x>
- Cheyette, S. R., & Cummings, J. L. (1995). Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(2), 125–134. <http://doi.org/10.1176/jnp.7.2.125>
- Chronis, A. M., Jones, H. A., & Raggi, V. L. (2006). Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 486–502. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.002>
- Clemow, D. B., & Bushe, C. J. (2015). Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *Journal of Psychopharmacology*, 29(12), 1221–1230. <http://doi.org/10.1177/0269881115602489>

- Comiran, E., Kessler, F. H., Fröhlich, P. E., & Limberger, R. P. (2016). Lisdexamfetamine: A pharmacokinetic review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89, 172–179. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.04.026>
- Conrad, P. (1975). The Discovery of Hyperkinesis: Notes on the Medicalization of Deviant Behavior. *Social Problems*, 23(1), 12–21. <http://doi.org/10.2307/799624>
- D'Andrea, I., Fardella, V., Fardella, S., Pallante, F., Ghigo, A., Iacobucci, R., Maffei, A., Hirsch, E., Lembo, G., Carnevale, D. (2015) Lack of kinase-independent activity of PI3K γ in locus coeruleus induces ADHD symptoms through increased CREB signaling. *EMBO Mol Med*, 7, 904–917. <http://doi.org/10.15252/emmm.201404697>
- Da Silva Coutinho, A. (2016). Crianças Com Défice De Atenção E Hiperatividade Em Contexto Escolar. *International Journal of Developmental and Educational Psychology. Revista INFAD de Psicología.*, 2(1), 483. <http://doi.org/10.17060/ijodaep.2014.n1.v2.464>
- Danilovich, N., Mastrandrea, L. D., Cataldi, L., & Quattrin, T. (2014). Methylphenidate decreases fat and carbohydrate intake in obese teenagers. *Obesity*, 22(3), 781–785. <http://doi.org/10.1002/oby.20574>
- Darcq, E., & Kieffer, B. L. (2015). PI3K signaling in the locus coeruleus: a new molecular pathway for ADHD research. *EMBO Molecular Medicine*, 7(7), 859–861. <http://doi.org/10.15252/emmm.201505266>
- Daviss, W. B., Patel, N. C., Robb, A. S., Mcdermott, M. P., Bukstein, O. G., Pelham, W. E., ... Sallee, F. R. (2008). Clonidine For Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: II. ECG Changes and Adverse Events Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(2), 189–198. <http://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9ae4>
- de Graaf, R., Kessler, R. C., Fayyad, J., ten Have, M., Alonso, J., Angermeyer, M., ... Posada-Villa, J. (2008). The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(12), 835–842. <http://doi.org/10.1136/oem.2007.038448>
- Ding, Y.-S., Naganawa, M., Gallezot, J.-D., Nabulsi, N., Lin, S.-F., Ropchan, J., ... Laruelle, M. (2014). Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression

- and ADHD. *NeuroImage*, 86, 164–171.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.001>
- Ermer, J. C., Pennick, M., & Frick, G. (2016). Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. *Clinical Drug Investigation*, 36(5), 341–356. <http://doi.org/10.1007/s40261-015-0354-y>
- Ermer, J., Corcoran, M., Lasseter, K., Marbury, T., Yan, B., & Martin, P. T. (2016). A Single-Dose, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lisdexamfetamine Dimesylate in Individuals With Normal and Impaired Renal Function. *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(4), 546–555.
<http://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000296>
- Ermer, J., Haffey, M. B., Richards, C., Lasseter, K., Roesch, B., Purkayastha, J., ... Martin, P. (2013). An Open-Label Investigation of the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Venlafaxine Extended-Release, Administered Alone and in Combination, in Healthy Adults. *Clinical Drug Investigation*, 33(4), 243–254. <http://doi.org/10.1007/s40261-013-0073-1>
- Faaborg, J. (2000). From the Editor: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Historical Development and Overview. *Journal of Attention Disorders*, 3(4), 173–191. <http://doi.org/10.1177/108705470000300401>
- Faraone, S. V. (2008). Lisdexamfetamine dimesylate: the first long-acting prodrug stimulant treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(9), 1565–1574. <http://doi.org/10.1517/14656566.9.9.1565>
- Faraone, S. V., Biederman, J., Morley, C. P., & Spencer, T. J. (2008). Effect of Stimulants on Height and Weight: A Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(9), 994–1009.
<http://doi.org/10.1097/CHI.ObO13e31817eOea7>
- Filipe, A. M. (2016). Making ADHD Evident: Data, Practices, and Diagnostic Protocols in Portugal. *Medical Anthropology*, 35(5), 390–403.
<http://doi.org/10.1080/01459740.2015.1101102>
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W., & Hanson, G. R. (2007). New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47(1), 681–698.
<http://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140>

- Furczyk, K., & Thome, J. (2014). Adult ADHD and suicide. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 153–158. <http://doi.org/10.1007/s12402-014-0150-1>
- Garcia Rosales, A., Vitoratou, S., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Oades, R. D., ... Chen, W. (2015). Are all the 18 DSM-IV and DSM-5 criteria equally useful for diagnosing ADHD and predicting comorbid conduct problems? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(11), 1325–1337. <http://doi.org/10.1007/s00787-015-0683-7>
- Garnock-Jones, K. P., & Keating, G. M. (2009a). Atomoxetine. *Pediatric Drugs*, 11(3), 203–226. <http://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00005>
- Garnock-Jones, K. P., & Keating, G. M. (2009b). Atomoxetine. *Pediatric Drugs*, 11(3), 203–226. <http://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00005>
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., ... Taylor, E. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(1), 17–37. <http://doi.org/10.1007/s00787-010-0140-6>
- Heal, D. J., & Pierce, D. M. (2006). Methylphenidate and its Isomers. *CNS Drugs*, 20(9), 713–738. <http://doi.org/10.2165/00023210-200620090-00002>
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 27(6), 479–496. <http://doi.org/10.1177/0269881113482532>
- Hodgkins, P., Shaw, M., Coghill, D., & Hechtman, L. (2012). Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 21(9), 477–492. <http://doi.org/10.1007/s00787-012-0286-5>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36(5), 427–440. <http://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
- Infarmed I.P. (n.d.-a). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved September 24, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php?dci=bGlzZGV4YW5mZXRhbWluYQ==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&estado_ai m=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&atc=&disp=&pagina=1

- Infarmed I.P. (n.d.-b). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 20, 2016, from <https://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=2025&edcipt=1&flag=1>
- Infarmed I.P. (2011a). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 25, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36076&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2011b). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved September 30, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47497&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2012). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 22, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1507&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2013a). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 13, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40591&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2013b). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved September 13, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=581661&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2014). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 7, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34292&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2015). Resumo das Características do Medicamento (RCM). Retrieved October 22, 2016, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32229&tipo_doc=rcm
- Infarmed I.P. (2016). Resumo das Características do Medicamento (RCM). <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Jain, R., Segal, S., Kollins, S. H., & Khayrallah, M. (2011). Clonidine Extended-Release Tablets for Pediatric Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *50*(2), 171–179. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.11.005>
- Jokinen, J., Ouda, J., & Nordström, P. (2010). Noradrenergic function and HPA axis dysregulation in suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(10), 1536–1542. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.008>
- Koisaari, T., Michelsson, K., Holopainen, J. M., Maksimainen, R., Päiväsalo, J., Rantala, K., & Tervo, T. (2015). Traffic and Criminal Behavior of Adults with Attention Deficit–Hyperactivity with a Prospective Follow-Up from Birth to the Age of 40 Years. *Traffic Injury Prevention*, *16*(8), 824–830. <http://doi.org/10.1080/15389588.2015.1029068>
- Konofal, E., Lecendreux, M., & Cortese, S. (2010). Sleep and ADHD. *Sleep Medicine*, *11*(7), 652–658. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.012>
- Kraemer, M., Uekermann, J., Wiltfang, J., & Kis, B. (2010). Methylphenidate-Induced Psychosis in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neuropharmacology*, *33*(4), 204–206. <http://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181e29174>
- Kumar, R. (2008). Approved and Investigational Uses of Modafinil. *Drugs*, *68*(13), 1803–1839. <http://doi.org/10.2165/00003495-200868130-00003>
- Kuo, D.-Y. (2003). Further evidence for the mediation of both subtypes of dopamine D1/D2 receptors and cerebral neuropeptide Y (NPY) in amphetamine-induced appetite suppression. *Behavioural Brain Research*, *147*(1–2), 149–155. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.04.001>
- Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L., & Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *2*(4), 241–255. <http://doi.org/10.1007/s12402-010-0045-8>
- Loe, I. M., & Feldman, H. M. (2007). Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, *32*(6), 643–654. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- Luff, A. (1897). The Goulstonian Lectures. *The Lancet*, *149*(3839), 857–863. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)96470-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)96470-0)
- Maldonado, R. (2013). Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert Opinion on Drug*

- Metabolism & Toxicology*, 9(8), 1001–1014.
<http://doi.org/10.1517/17425255.2013.786041>
- Mallett, C. A., Natarajan, A., & Hoy, J. (2014). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A DSM Timeline Review. *International Journal of Mental Health*, 43(4), 36–60.
<http://doi.org/10.1080/00207411.2015.1009310>
- Markowitz, J. S., & Patrick, K. S. (2008). Differential Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methylphenidate Enantiomers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(Suppl. 2), S54–S61.
<http://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181733560>
- Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N., & Martinez, M. I. (2013). Risk of Serious Cardiovascular Problems with Medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*, 27(1), 15–30. <http://doi.org/10.1007/s40263-012-0019-9>
- Mayes, R., & Rafalovich, A. (2007). Suffer the restless children: the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900–80. *History of Psychiatry*, 18(4), 435–457.
<http://doi.org/10.1177/0957154X06075782>
- Mitchell, H. A., & Weinschenker, D. (2010). Good night and good luck: Norepinephrine in sleep pharmacology. *Biochemical Pharmacology*, 79(6), 801–809.
<http://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.10.004>
- Najib, J. (2009). The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. *Clinical Therapeutics*, 31(1), 142–176.
<http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.01.015>
- Neumarker, K.-J. (2005). The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *History of Psychiatry*, 16(4), 435–451.
<http://doi.org/10.1177/0957154X05054708>
- Ortiz, N., Parsons, A., Whelan, R., Brennan, K., Agan, M. L. F., O’Connell, R., ... Garavan, H. (2015). Decreased frontal, striatal and cerebellar activation in adults with ADHD during an adaptive delay discounting task. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75(3), 326–338.
- Palmer, E. D., & Finger, S. (2001). An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review*, 6(2), 66–73. <http://doi.org/10.1017/S1360641701002507>
- Palumbo, D. R., Sallee, F. R., Pelham, W. E., Bukstein, O. G., Daviss, W. B., & McDermott, M. P. (2008). Clonidine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder:

- I. Efficacy and Tolerability Outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(2), 180–188. <http://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9af7>
- Paparelli, A., Di Forti, M., Morrison, P. D., & Murray, R. M. (2011). Drug-Induced Psychosis: How to Avoid Star Gazing in Schizophrenia Research by Looking at More Obvious Sources of Light. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(January), 1. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00001>
- Patrick, K. S., González, M. a, Straughn, A. B., & Markowitz, J. S. (2005). New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(1), 121–143. <http://doi.org/10.1517/17425247.2.1.121>
- Pereira, M., & Medeiros, M. (2015). PHDA : O que Há de Novo no DSM -. *Revista Portuguesa de Pedagogia*, 49(2), 75–94.
- Pliszka, S. R. (2007). Pharmacologic Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Efficacy, Safety and Mechanisms of Action. *Neuropsychology Review*, 17(1), 61–72. <http://doi.org/10.1007/s11065-006-9017-3>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948. <http://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Popovic, B., Bhattacharya, P., & Sivaswamy, L. (2009). Lisdexamfetamine: A prodrug for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(22), 2005–2012. <http://doi.org/10.2146/ajhp080353>
- Prasad, S., & Steer, C. (2008). Switching from Neurostimulant Therapy to Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatric Drugs*, 10(1), 39–47. <http://doi.org/10.2165/00148581-200810010-00005>
- Rafalovich, A. (2001). the conceptual history of attention deficit hyperactivity disorder: idiocy, imbecility, encephalitis and the child deviant, 1877?1929. *Deviant Behavior*, 22(2), 93–115. <http://doi.org/10.1080/016396201750065009>
- Rapoport, J. L. (1980). Dextroamphetamine. *Archives of General Psychiatry*, 37(8), 933. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780210091010>

- Richardson, A. J. (2006). Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *International Review of Psychiatry*, 18(2), 155–172. <http://doi.org/10.1080/09540260600583031>
- Ross, B. M., Seguin, J., & Sieswerda, L. E. (2007). Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease*, 6(1), 21. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-6-21>
- Safren, S. A., Sprich, S., Mimiaga, M. J., Surman, C., Knouse, L., Groves, M., & Otto, M. W. (2010). Cognitive Behavioral Therapy vs Relaxation With Educational Support for Medication-Treated Adults With ADHD and Persistent Symptoms. *JAMA*, 304(8), 875. <http://doi.org/10.1001/jama.2010.1192>
- Salehi, B., Mohammadbeigi, A., Sheykholeslam, H., Moshiri, E., & Dorreh, F. (2016). Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(1), 22. <http://doi.org/10.4103/2279-042X.176561>
- Sauer, J., Ring, B. J., & Witcher, J. W. (2005). Clinical Pharmacokinetics of Atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(6), 571–590. <http://doi.org/10.2165/00003088-200544060-00002>
- Scahill, L. (2009). Alpha-2 Adrenergic Agonists in Children with Inattention, Hyperactivity and Impulsiveness. *CNS Drugs*, 23(Supplement 1), 43–49. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923000-00006>
- Schroeder, C., & Jordan, J. (2012). Norepinephrine transporter function and human cardiovascular disease. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 303(11), H1273–H1282. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00492.2012>
- Setyawan, J., Fridman, M., Grebla, R., Harpin, V., Korst, L. M., & Quintero, J. (2015). Variation in Presentation, Diagnosis, and Management of Children and Adolescents With ADHD Across European Countries. *Journal of Attention Disorders*, 1087054715597410-. <http://doi.org/10.1177/1087054715597410>
- Shaywitz, A. J., & Greenberg, M. E. (1999). CREB: A Stimulus-Induced Transcription Factor Activated by A Diverse Array of Extracellular Signals. *Annual Review of Biochemistry*, 68(1), 821–861. <http://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.821>
- Siegfried, C. B., Blackshear, K., The National Child Traumatic Stress Network, & Disorder, N. R. C. on A.-D. (2016). Is It ADHD or Child Traumatic Stress? A guide for Clinicians. Retrieved June 5, 2016, from

- http://www.nctsn.org/sites/default/files/assets/pdfs/adhd_and_child_traumatic_stress_final.pdf
- Singh, I. (2008). Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 957–964. <http://doi.org/10.1038/nrn2514>
- Snyder, S. M., Rugino, T. A., Hornig, M., & Stein, M. A. (2015). Integration of an EEG biomarker with a clinician’s ADHD evaluation. *Brain and Behavior*, 5(4), n/a-n/a. <http://doi.org/10.1002/brb3.330>
- Strohl, M. P. (2011). Bradley’s Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(1), 27–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451781>
- Taylor, E. (2011). Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 3(2), 69–75. <http://doi.org/10.1007/s12402-010-0051-x>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 135(4), e994–e1001. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62. <http://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
- TRIPP, G., LUK, S. L., SCHAUGHENCY, E. A., & SINGH, R. (1999). DSM-IV and ICD-10: A Comparison of the Correlates of ADHD and Hyperkinetic Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(2), 156–164. <http://doi.org/10.1097/00004583-199902000-00014>
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(12), 1361–1369. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
- Vitiello, B. (2008). Understanding the Risk of Using Medications for Attention Deficit Hyperactivity Disorder with Respect to Physical Growth and Cardiovascular Function. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(2), 459–474. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.010>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Molina, P. E., Logan, J., Gatley, S. J., ... Swanson, J. M. (2003). Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma.

- Psychopharmacology*, 166(3), 264–270. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1340-7>
- Wang, S., Han, C., Lee, S., Jun, T., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C. (2017). Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 292–300. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.034>
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Nonserial Publication WHO* (Vol. 10). Retrieved from <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>
- Yang, X., Morris, S. M., Gearhart, J. M., Ruark, C. D., Paule, M. G., Slikker, W., ... Fisher, J. W. (2014). Development of a Physiologically Based Model to Describe the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Juvenile and Adult Humans and Nonhuman Primates. *PLoS ONE*, 9(9), e106101. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0106101>
- Young, S., & Myanathi Amarasinghe, J. (2010). Practitioner Review: Non-pharmacological treatments for ADHD: A lifespan approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(2), 116–133. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02191.x>
- Yu, G., Li, G.-F., & Markowitz, J. S. (2016). Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(4), 314–326. <http://doi.org/10.1089/cap.2015.0137>