



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Perturbação de hiperatividade com défice de atenção (ADHD): uma revisão atual e perspetivas sobre o futuro do tratamento farmacológico

Hugo Nascimento Santos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Carlos Adriano Albuquerque Andrade de Matos

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Perturbação de hiperatividade com défice de atenção (ADHD): uma revisão atual e perspetivas sobre o futuro do tratamento farmacológico

Hugo Nascimento Santos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Carlos Adriano Albuquerque Andrade de Matos

2025

Perturbação de hiperatividade com défice de atenção (ADHD): uma revisão atual e perspetivas sobre o futuro do tratamento farmacológico

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Hugo Nascimento Santos)

Copyright© 2025 Hugo Nascimento Santos

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Resumo

A perturbação de hiperatividade com défice de atenção (ADHD, do inglês *attention deficit hyperactivity disorder*) é uma das patologias neurológicas mais prevalentes em pediatria, caracterizando-se por sintomas de inatenção e hiperatividade e/ou impulsividade que conduzem a impedimentos sociais, académicos e profissionais.

Compostos ativos derivados da anfetamina como o metilfenidato constituem a terapia farmacológica de primeira linha, devido à sua elevada eficácia na atenuação deste distúrbio. Contudo, limitações tais como efeitos adversos, a potencialização de comorbidades e contraindicações em determinados indivíduos tornam necessária a disponibilidade de alternativas farmacológicas. Alternativas como a atomoxetina e fármacos não estimulantes, como a guanfacina e clonidina, são utilizados como tratamento de segunda linha, no entanto demonstram eficácia inferior e latência de várias semanas no início de ação.

Este trabalho de dissertação tem como objetivos a compilação das terapias farmacológicas atualmente aprovados para o tratamento da ADHD, assim como a apresentação de fármacos recentemente aprovados e/ou em desenvolvimento. O trabalho procura comparar estes fármacos quanto ao seu efeito terapêutico, perfil de segurança, e tolerabilidade, de forma a avaliar a possibilidade de uma futura alteração na farmacoterapia deste distúrbio.

O desenvolvimento de novos fármacos como a centanafadina e a aprovação da viloxazina para o tratamento deste distúrbio pela FDA refletem o crescente interesse no papel da neurotransmissão serotoninérgica, no controlo da atenção, impulsividade, e regulação emocional. A viloxazina demonstra uma eficácia terapêutica semelhante a outros fármacos de segunda linha, com um perfil de segurança mais favorável comparativamente à atomoxetina.

Ensaio clínicos recentes demonstram que a centanafadina apresenta um efeito terapêutico semelhante ao metilfenidato em adultos, com melhor tolerabilidade. No entanto, ensaios comparando estes fármacos diretamente são necessários de forma a aferir sobre os seus efeitos em pediatria a longo prazo.

Por outro lado, a aprovação recente da associação serdexmetilfenidato/dexmetilfenidato pela FDA representa uma alternativa de toma única diária a formulações de libertação prolongada de metilfenidato, com um início de ação rápido (30 minutos) e um efeito com uma duração mais prolongada de 13 horas.

Palavras-chave: Perturbação de hiperatividade com défice de atenção; Farmacoterapia; Neurofarmacologia; Metilfenidato.

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent neurological conditions in pediatrics, characterized by symptoms of inattention, and hyperactivity and/or impulsivity that lead to social, academic, and professional impairments.

Amphetamine-derived compounds such as methylphenidate are considered the first-line pharmacological therapy due to their high efficacy in reducing symptoms of this disorder. However, limitations such as adverse effects, exacerbation of comorbidities and contraindications in certain patients make alternative treatments necessary.

Alternative pharmacological options such as atomoxetine, and non-stimulants such as guanfacine and clonidine are used as second-line treatments but show lower efficacy and a delayed onset of action, often requiring weeks.

This dissertation work has the objectives of compiling the currently approved pharmacological treatments for ADHD, as well as presenting newly approved and/or in development drugs. This work aims to compare their therapeutic effect, safety profile, and tolerability, in order to evaluate the possibility of a future change in the pharmacotherapy of this disorder.

The development of novel drugs such as centanafadine and the FDA-approved viloxazine for ADHD treatment reflect the growing interest in the role of serotonergic neurotransmission in the regulation of attention, impulsivity, and emotional control.

Viloxazine has demonstrated therapeutic efficacy comparable to other second-line agents, with a more favorable safety profile than atomoxetine.

In comparison to methylphenidate, clinical trials have shown that higher doses of centanafadine produce a similar reduction of symptoms after 4 weeks in adults, with a more favorable short-term safety profile. Nonetheless, the lack of direct head-to-head pediatric trials and the need for long-term safety evaluations limit definitive conclusions.

Furthermore, the recently FDA-approved serdexmethylphenidate/dexmethylphenidate combination provides a true once daily alternative to extended-release methylphenidate formulations, with a rapid onset of action (30 minutes) and a longer therapeutic duration of up to 13 hours.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; Pharmacotherapy; Neuropharmacology; Methylphenidate.

Índice

Resumo	vi
Abstract	viii
Índice	x
Índice de figuras.....	xii
Índice de tabelas.....	xiii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xv
1.Introdução.....	1
1.1. Perturbação de hiperatividade com défice de atenção – aspetos gerais	1
1.2. Diagnóstico	2
1.3. Epidemiologia.....	5
1.4. Fatores de risco	6
1.5. Objetivos	10
2. Metodologia.....	10
3. Farmacoterapia atual da perturbação de hiperatividade com défice de atenção.....	11
3.1. Anfetamina	15
3.2. Metilfenidato	16
3.3. Lisdexanfetamina.....	21
3.4. Agonistas adrenérgicos $\alpha 2$	26
3.4.1. Guanfacina.....	29
3.4.2. Clonidina.....	33
3.5. Atomoxetina	35
3.6. Resumo da farmacoterapia atual	38
4. Novas abordagens farmacológicas na terapêutica da perturbação de hiperatividade com défice de atenção.....	39
4.1 Viloxazina	39
4.2. Serdexmetilfenidato/dexmetilfenidato	47
4.3. Centanafadina	54
5. Conclusão	65

6. Referências Bibliográficas	68
--	-----------

Índice de figuras

Figura 3.2.1: Estrutura química do metilfenidato.....	16
Figura 3.3.1: Estrutura química da lisdexanfetamina.....	21
Figura 3.4.1: Efeito da estimulação a nível pós-sináptico dos recetores adrenérgicos α 2A pela noradrenalina no córtex pré-frontal.....	28
Figura 3.4.4.1: Estrutura química da guanfacina.....	29
Figura 3.4.2.1: Estrutura química da clonidina.....	33
Figura 3.5.1: Estrutura química da atomoxetina.....	35
Figura 4.1.1: Estrutura química da viloxazina.....	39
Figura 4.1.2: Mecanismo de ação da viloxazina.....	44
Figura 4.2.1: Estrutura química do serdexmetilfenidato e dexmetilfenidato.....	47
Figura 4.3.1: Estrutura química da centanafadina.....	54

Índice de tabelas

Tabela 3.1: Valores de d de Cohen e o seu significado relativamente à dimensão do efeito terapêutico do fármaco.....	13
Tabela 3.2.1: Sumário das opções terapêuticas para o tratamento farmacológico da ADHD à base de metilfenidato.....	17
Tabela 3.2.2: Efeitos adversos derivados do tratamento farmacológico à base de anfetamina ou metilfenidato.....	20
Tabela 3.3.1: Reações adversas desenvolvidas no grupo de segurança, por ordem decrescente de frequência no grupo tratado com lisdexanfetamina.....	24
Tabela 3.3.2: Valores médios dos fatores cardíacos para cada grupo do ensaio clínico, e alterações respetivas registadas.....	25
Tabela 3.4.1.1: Titulação da dose de guanfacina em crianças com idades compreendidas entre 6 a 12 anos.....	31
Tabela 3.4.1.2: Titulação da dose de guanfacina em crianças com idades compreendidas entre 13 a 17 anos.....	31
Tabela 4.1.1: Taxa de ocupação dos recetores alvo pela viloxazina calculada em função da dose administrada.....	42
Tabela 4.2.1: Resultados obtidos através da escala SKAMP-C para cada grupo no ensaio clínico.....	50
Tabela 4.2.2: Comparação da pontuação média na escala ADHD-RS-5 obtida nos dias 0, 7, 14, e 21 para os participantes, durante a fase DO <i>open-label</i> do ensaio clínico.....	51
Tabela 4.2.3: Reações adversas medicamentosas durante a fase de tratamento no grupo administrado com SDX/d-MPH comparativamente ao grupo placebo.....	53
Tabela 4.3.1: Intensidade média dos sintomas <i>baseline</i> dos diferentes grupos.....	57
Tabela 4.3.2: Alterações da intensidade da sintomatologia, em média, desde a <i>baseline</i> , para cada grupo distinto a cada semana.....	58
Tabela 4.3.3: Percentagem de participantes responsivos ao tratamento, de acordo com uma redução de $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, e $\geq 50\%$ de sintomas ADHD-RS-5 na 6 ^a semana relativamente à <i>baseline</i>	59
Tabela 4.3.4: Alterações nos T-Scores da escala curta Conner 3-P registadas em cada domínio, em média, para cada grupo na 6 ^a semana.....	60
Tabela 4.3.5: Reações adversas medicamentosas em cada grupo, por ordem decrescente de frequência no grupo medicado com centanafadina 328,8mg.....	61

Lista de abreviaturas e acrónimos

ADHD- Perturbação de hiperatividade com défice de atenção (do inglês *attention deficit hyperactivity disorder*)

ADHD-RS- ADHD *Rating scale*.

CGI- *Clinical Global Impression*

CGI-S- *Clinical Global Impression-Severity scale*.

CGI-I- *Clinical Global Impression-Improvement Scale*

DAT- Transportador de dopamina (do inglês *dopamine transporter*)

DISC- *Diagnostic Interview Schedule for Children*.

d-MPH- Dexmetilfenidato

DSM- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

FDA- *Food and Drug Administration*.

HCN- Canais ativados por hiperpolarização dependentes de nucleotídeos cíclicos (do inglês *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide channel*).

ICD- *International Classification of Diseases*.

KD- Constante de dissociação.

MAO- Monoamina oxidase.

NET- Transportador de noradrenalina (do inglês *noradrenaline transporter*).

NMDA- N-metil D-aspartato.

OROS- Sistema de libertação-osmótica oral (do inglês *osmotic-controlled release oral delivery system*).

OROS-MPH- OROS metilfenidato.

PA- Pressão arterial.

PFC- Córtex pré-frontal (do inglês *prefrontal cortex*).

SDX- Serdexmetilfenidato

SERT- Transportador de serotonina (do inglês *serotonin transporter*).

SKAMP-C- Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, Pelham-*Combined*.

$t_{1/2}$ - Tempo de semi-vida.

t_{max} - Tempo necessário para alcançar a concentração plasmática máxima.

VTA- área tegmentar ventral (do inglês, *ventral tegmental area*).

1.Introdução

1.1. Perturbação de hiperatividade com défice de atenção – aspetos gerais

A perturbação de hiperatividade com défice de atenção (ADHD do inglês *attention deficit hyperactivity disorder*) é uma patologia neurológica complexa, cuja prevalência a nível global tem vindo a aumentar ao longo das décadas (1). Este distúrbio implica diversas manifestações clínicas e impedimentos variados no indivíduo afetado, porém os sintomas mais característicos incluem níveis persistentes de inatenção, hiperatividade e/ou impulsividade. Neste contexto, a ADHD pode ser classificada em três apresentações distintas: o subtipo predominantemente inatento (ADHD-I) mais comum, o subtipo predominantemente hiperativo (ADHD-HI), e o subtipo combinado (ADHD-C) (2,3,4).

Indivíduos com ADHD sofrem tendencialmente impedimentos funcionais em diversos contextos, nomeadamente no trabalho, a nível académico, nas relações interpessoais, e em outras atividades variadas como por exemplo na condução. Como tal, o não tratamento desta patologia poderá levar a uma menor produtividade, piores resultados académicos, e dificuldade em interagir com o parceiro ou outros indivíduos. Adicionalmente gastos económicos em crianças com ADHD revelam ser cerca de cinco vezes maiores relativamente a agregados com crianças isentas desta patologia, sendo que estes gastos normalmente encontram-se associados a fatores tais como a contratação de cuidadores e/ou tutores, perda de pertences, e dias de trabalho perdidos por parte dos pais (5). Estas dificuldades acrescidas levam a que uma percentagem significativa de crianças e adolescentes diagnosticadas com ADHD, cerca de 77,9%, apresentem comorbilidades e/ou impedimentos comportamentais, de desenvolvimento e mentais. Aproximadamente 39,1% das crianças diagnosticadas com ADHD apresentam sintomas de ansiedade, 36,5% apresentam inaptidões na aprendizagem, e 21,7% atrasos desenvolvimentais (6).

Adicionalmente indivíduos afetados com ADHD apresentam uma maior probabilidade de apresentar piores resultados em saúde através de lesões acidentais, desenvolvimento de obesidade e doenças crónicas (7,8,9,10), levando assim a um aumento acrescido dos gastos em saúde por parte de indivíduos não tratados (11).

1.2. Diagnóstico

Os impedimentos que esta patologia implica nos indivíduos afetados são, de uma forma geral, crônicos e a sua prevalência elevada. As manifestações clínicas e impedimentos provocados por esta perturbação demonstram ainda uma alta variabilidade inter e intra-individual (12,13). O conceito moderno de ADHD, como apresentado no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), 5ª edição (DSM-5), é relativamente recente e controverso, uma vez que o seu diagnóstico consiste numa análise comportamental subjetiva do indivíduo ao invés da análise de marcadores biológicos ou outro critério objetivo semelhante (14, 15).

Em crianças, de forma a efetuar o diagnóstico deste distúrbio, é necessário efetuar entrevistas clínicas ao sujeito, pais e/ou cuidadores da criança, e se possível professores, de forma a recolher um histórico de comportamento e desenvolvimento em ambiente familiar e escolar da criança em questão. Para este objetivo encontram-se validadas diversas entrevistas e protocolos estruturados. A *Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC) é um exemplo de uma entrevista estruturada destinada à identificação e diagnóstico de distúrbios psicológicos, tal como ADHD, em crianças. A DISC-IV, criada em 1997, corresponde aos critérios presentes no DSM-IV, assim como a *International Classification of Diseases* (ICD), 10ª revisão (ICD-10) para o diagnóstico de ADHD, sendo utilizada em diversos estudos epidemiológicos e clínicos (16-19). Esta entrevista encontra-se dividida em dois formulários: DISC-P (*Parent*) destinada aos pais e/ou cuidadores de forma a obter um relato acerca da criança (6-17 anos) em questão; e DISC-Y (*Youth*) destinada a ser respondida diretamente pela criança em questão, com idades compreendida entre 9-17 anos. A DISC-IV consiste maioritariamente em questões de resposta “sim” ou “não” e questões de resposta fechada relacionadas com a frequência e/ou severidade da sintomatologia presente na criança, com um número muito limitado de questões em que requerem uma resposta aberta (18).

De um modo geral o diagnóstico de ADHD tem como base a frequência e a severidade dos sintomas. Para que uma criança seja diagnosticada com este distúrbio a mesma tem de manifestar seis ou mais sintomas descritos no DSM-IV, atualizados no DSM-5, de um ou ambos os domínios: inatenção e hiperatividade/impulsividade. De forma a não confundir reações da criança a situações específicas e momentâneas com ADHD os sintomas identificados têm de estar presentes em pelo menos dois contextos/ambientes separados, normalmente casa e escola. Caso os sintomas descritos estejam presentes apenas em casa ou apenas em ambiente escolar

não é considerado que as manifestações da criança obedeçam aos requisitos necessários para a condição ser considerada ADHD. Adicionalmente, para o diagnóstico de ADHD ser confirmado, as manifestações sentidas pela criança deverão estar presentes no mínimo por 6 meses, e deverão ser consideradas mais evidentes do que seria de esperar numa criança com grau de desenvolvimento semelhante pelo entrevistador especialista (20).

Em 2013, os critérios DSM necessários para o diagnóstico da ADHD foram atualizados com a publicação do DSM-5 (2). As alterações efetuadas para estes critérios foram relativamente baixas numericamente: o requerimento da idade em que se iniciaram os sintomas e impedimentos característicos de ADHD foi alterado de até aos 7 anos, no DSM-IV, para 12 anos no DSM-5; a adição de exemplos de alguns sintomas de modo a facilitar a aplicação de critérios em adolescentes mais velhos e adultos; e a possibilidade de realizar um diagnóstico de ADHD em indivíduos diagnosticados com distúrbio de espectro autista (2, 21). Tal como outras atualizações prévias deste protocolo o desenvolvimento desta nova versão envolveu uma revisão meticulosa da entrevista e sua estrutura, assim como uma avaliação em colaboração com crianças e pais de modo a determinar se as questões presentes nesta entrevista eram entendidas corretamente. Algumas mudanças realizadas de modo a melhorar a entrevista incluem: opção de não responder a determinadas perguntas; revisão de determinadas perguntas consideradas inapropriadas; e simplificação da leitura de sintomas; adição de duas questões no módulo de ADHD de modo a abordar exemplos adicionais de critérios; e alterações ligeiras no palavreado utilizado em outras questões de modo a incluir exemplos novos presentes no DSM-5 para adolescentes mais velhos (22).

Nas últimas décadas a temática da ADHD tem sido cada vez mais discutida, nomeadamente devido ao surgimento global de ADHD diagnosticada, o que levou não só a uma maior compreensão dos seus efeitos na vida do indivíduo afetado, como também uma consciencialização acrescida de que esta condição não está restrita apenas a jovens, podendo afetar igualmente adultos (23). Apesar disto o primeiro caso descrito em literatura de uma condição que coincide com a caracterização moderna desta patologia pode ser encontrado em 1798, por Alexander Crichton. Ao caracterizar esta condição, Alexander Crichton descreve uma incapacidade do indivíduo de prestar um grau constante de atenção um determinado objeto (*“the incapacity of attending with a necessary degree of constancy to any one object”*) e que esta inatenção do indivíduo é transferida de um objeto para outro de forma incessante (*“this faculty is incessantly withdrawn from one impression to another”*) (15). Esta descrição é

consistente com os sintomas descritos no critério A1 de inatenção do sistema DSM-IV-TR, mais especificamente a incapacidade do indivíduo de prestar atenção de forma persistente a tarefas ou atividades (“*difficulty sustaining attention in tasks or play activities*”) e a característica do indivíduo afetado de se distrair facilmente por estímulos exteriores (“*often easily distracted by extraneous stimuli*”) (16).

O prognóstico da ADHD é variável para cada indivíduo afetado e dependente da sua idade. De uma maneira geral, os sintomas deste distúrbio são crônicos mas mais persistentes em crianças e adolescentes, com sintomas como a hiperatividade/impulsividade tendencialmente mais predominantes nesta população, e sintomas como a inatenção prevalecendo mais na idade adulta. Devido a esta variabilidade de acordo com a idade, revelou-se necessário adaptar os critérios exibidos no DSM-5-TR e ICD-11 de forma a ter em conta alterações da sintomatologia ocorrentes ao passar para a vida adulta, permitindo assim uma maior inclusão de adultos que caso contrário, permaneceriam não diagnosticados de acordo com versões anteriores destes sistemas de diagnóstico (2,13). Algumas destas adaptações incluem: a presença de 5 ou mais sintomas em um ou ambos os domínios do DSM-5 (hiperatividade/impulsividade e inatenção) ao invés de 6 ou mais sintomas em um ou ambos os domínios do DSM-IV, para indivíduos com idade igual ou superior a 17 anos; e classificar a severidade da ADHD em ligeira, moderada, ou grave, podendo adicionalmente ser classificada como em “remissão parcial” em caso de não serem verificados todos os critérios necessários para o diagnóstico deste distúrbio. Adicionalmente, apesar dos 18 sintomas principais da ADHD presentes no DSM-IV permanecerem inalterados no DSM-5, foram adicionados alguns exemplos de manifestação de sintomas de forma a melhor ter em consideração o quadro clínico em adultos (2). Em prole do mesmo objetivo, o requisito presente no ICD-10, segundo o qual a evidência de sintomas de ambos os domínios da ADHD era anteriormente apenas considerada caso estes se manifestassem até aos 5 anos de idade, foi alterado no ICD-11 de forma a que a presença de sintomas característicos deste distúrbio, necessários para realizar o seu diagnóstico, fosse considerada até aos 12 anos. Adicionalmente foi também reconhecido no ICD-11 a existência das três apresentações da ADHD já referidas: o subtipo predominantemente inatento, o subtipo predominantemente hiperativo, e o subtipo combinado (24,25).

De forma semelhante à população pediátrica o diagnóstico deste distúrbio no adulto deverá ser feito realizado por um especialista e com base em diversas fontes de informação, tal como o

autorrelato do paciente, relatos de familiares, e documentos/registos escolares caso possível (26). Para este diagnóstico encontram-se disponíveis diversas entrevistas validadas em adultos, tal como a *Diagnostic Interview for ADHD in Adults*, com base nos critérios presentes no DSM-IV e DSM-5, e a *Conner's Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*, que tem como base os critérios presentes no DSM-IV (27,28). Adicionalmente, é recomendado pela Associação Psiquiátrica Europeia a realização de rastreios para a ADHD em adultos com histórico de inatenção, hiperatividade/impulsividade, problemas comportamentais, desregulamento emocional, criminalidade, outras perturbações mentais, ou histórico familiar de ADHD (26). Para este propósito encontram-se validadas diversas ferramentas tal como a *Adult ADHD Self-Report Scale*, que inclui 18 perguntas relativamente à frequência de sintomatologia de ADHD adulta descrita no DSM-IV, e atualizada no DSM-5, de ADHD adulta, das quais são selecionadas 6 tendo em conta a regressão lógica da patologia (29, 30).

Indivíduos idosos não são considerados de forma separada no diagnóstico da ADHD, não estando validados atualmente outros critérios de diagnóstico para esta população (25).

De uma forma geral, existe uma tendência para que os sintomas associados a ADHD diminuam em intensidade cerca de 50% durante a progressão para a vida adulta. Isto poderá ser devido a duas principais razões: os fármacos utilizados, e as abordagens não farmacológicas, utilizados no tratamento deste distúrbio desde a idade infantil apresentam um efeito estimulante a nível do desenvolvimento do córtex pré-frontal (PFC, do inglês *prefrontal cortex*), e/ou os adultos diagnosticados com esta patologia escolhem percursos profissionais que requerem um nível comparativamente menor de atenção sustentada (31).

1.3. Epidemiologia

Devido à alta variabilidade interpopulacional e da adoção de diferentes métodos de diagnóstico a prevalência registada da ADHD apresenta uma variabilidade significativa. Com base em 175 artigos incluindo 179 estimativas de prevalência de ADHD foi estimado que a prevalência desta patologia a nível global é cerca de 7,2% (32). Outra meta-análise com base em 588 estudos revelou ainda uma prevalência de ADHD, a nível mundial, de 8% em crianças e adolescentes, sendo, como já foi referido, uma das patologias mais comuns em pediatria (33).

Esta prevalência varia de acordo com determinados fatores socio-demográficos, sendo, por exemplo, mais comum em indivíduos do sexo masculino, crianças em agregados familiares de baixo rendimento, e em ambientes rurais (34-38). Adicionalmente existem estimativas que sugerem uma maior presença de ADHD entre indivíduos brancos e negros comparativamente com indivíduos asiáticos e hispânicos (34,39).

A pandemia de COVID-19, com começo oficial em 2020, encontra-se associada a efeitos negativos na saúde mental de crianças, nomeadamente em relação ao desenvolvimento de sintomas característicos de ADHD (40). A partir de uma meta-análise global foi possível demonstrar um aumento destes sintomas em crianças durante a pandemia comparativamente a anos anteriores, a nível mundial (41). No entanto, é de notar que crianças que tenham experienciado sintomas relacionados com stress, depressão, e ansiedade durante a pandemia exibam adicionalmente sintomas como inatenção, impulsividade e/ou hiperatividade (42). Como tal, está presente a possibilidade de terem sido aprovados diagnósticos de ADHD quando outros diagnósticos poderiam ser mais apropriados (6).

1.4. Fatores de risco

Têm sido explorados fatores ambientais como potenciais responsáveis pela pré-disposição para o desenvolvimento de ADHD, nomeadamente exposições maternas e fatores de risco pré-natais. Alguns destes fatores normalmente associados ao desenvolvimento de ADHD incluem: tabagismo durante a gravidez, abuso de álcool, exposição a químicos tal como chumbo, pesticidas, e toxinas, e complicações durante o parto, nomeadamente baixo peso à nascença e nascimento prematuro. Estas associações, no entanto, permanecem relativamente inconclusivas (43).

É aceite na generalidade que a ADHD é um distúrbio com uma componente fortemente hereditária ao invés de ser um distúrbio adquirido puramente por fatores ambientais. Com efeito, a ADHD apresenta uma herdabilidade de cerca de 77 a 88%, de acordo com uma meta-análise de estudos de gémeos, sendo este um dos distúrbios neurológicos com maior taxa de herdabilidade (44, 45). Estudos em famílias com gémeos e filhos adotivos demonstram que parentes e irmãos de pacientes com ADHD demonstram ser duas a oito vezes mais afetados por

este distúrbio relativamente a familiares de indivíduos neurotípicos, assim como uma maior probabilidade deste distúrbio ser herdado por crianças de pais biológicos com ADHD (46). Adicionalmente, gémeos monozigóticos apresentam uma maior probabilidade de manifestar este distúrbio comparativamente a gémeos dizigóticos (46).

Um estudo, realizado por Takeda *et al*, que procurava comparar o grau de severidade de ADHD entre filhos biológicos de pais com este distúrbio e pais neurotípicos demonstrou que crianças biológicas de pais diagnosticados com ADHD apresentam uma maior probabilidade de desenvolver formas mais agravadas deste distúrbio. Este estudo demonstrou ainda que o grau de severidade da ADHD materna e paterna influenciariam de forma diferente e separada a severidade dos sintomas provocados por este distúrbio nos seus filhos, ao invés de um efeito sinérgico resultante de ADHD bi-parental (47).

De forma a conhecer melhor os genes envolventes na pré-disposição para o desenvolvimento de ADHD e a sua influência ao longo do tempo, um estudo realizado por Bovicini *et al*, investigou os genomas de crianças e adultos diagnosticados com ADHD, tendo concluído que o efeito de alguns dos genes identificados está relacionado diretamente com o intervalo de idades do indivíduo, enquanto o efeito de outros genes não é alterado com o decorrer da idade. Em crianças foram relatados polimorfismos comuns em genes envolvidos em vias dopaminérgicas tal como *SLC6A3*, *DRD4* e *MAOA*, bem como sistemas de neurodesenvolvimento como, por exemplo, *LPHN3*, *DIRAS2*, e *OPRM1*. Relativamente a crianças e adultos, estes dois grupos revelaram partilhar algumas anormalidades genéticas, nomeadamente a nível de genes codificantes de proteínas de stress oxidativo (*TOS*, *SOD*, *PONI*, *MAD*, *ARES*, *OSI*, e *TAS*), e de forma menos significativa, em genes relacionados com *DISC1*, *DBH*, *DDC*, microRNAs e adiponectina (48).

Outros estudos relatam a influência de processos de metilação de genes relacionados com a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica na severidade de sintomas característicos de ADHD. Um estudo realizado por Park *et al*, por exemplo, demonstrou a presença de uma associação entre aumento de processos de metilação na região promotora do gene codificante do transportador de serotonina e o aumento da severidade de manifestações de ADHD, assim como alterações na densidade do córtex orbito-frontal (49). Outro estudo, por Perroud *et al*, relatou uma associação entre metilação do gene *5-HT3A* e o grau de manifestação de ADHD e outras patologias neurológicas (50).

De um modo geral, resultados de estudos de associação genómica completa, onde o genoma completo de indivíduos neurotípicos e indivíduos diagnosticado com ADHD foi examinado de forma a encontrar polimorfismos genéticos associados a esta patologia, foram inconsistentes. Atualmente existe um maior foco no estabelecimento de associações entre ADHD e defeitos presentes em vias de sinalização serotoninérgicas, dopaminérgicas, noradrenérgicas, e glutaminérgicas, uma vez que uma maioria de estudos relata polimorfismos genéticos em genes envolvidos nestas vias como umas das variações mais frequentemente observadas em pacientes com ADHD (46). Estas observações são suportadas pelo facto de o mecanismo de ação da maioria dos fármacos utilizados para o tratamento deste distúrbio passar pela modulação de pelo uma destas vias de sinalização (ver Capítulo 3). Por exemplo, agonistas dopaminérgicos e noradrenérgicos levam a um efeito atenuador da inatenção, e hiperatividade e/ou impulsividade (51). Alguns genes envolvidos em vias de sinalização mediadas por neurotransmissores atualmente associados com a pré-disposição para desenvolvimento de ADHD incluem: o gene *SLC6A3*, que codifica para o transportador de dopamina DAT1, responsável pela reabsorção de dopamina a nível da fenda sináptica; o gene que codifica os recetores dopaminérgicos DRD4, nomeadamente polimorfismos relacionados com o 3º exão deste gene, e DRD5; o gene codificante para a sintase de óxido nítrico neuronal (*NOS1*); o gene do recetor de canabinoides 1 (*CNRI*); e gene que codifica a proteína associada a sinaptossomas 25 (SNAP25, do inglês synaptosome-associated protein-25) (52).

Outras descobertas incluem a influência de polimorfismos no gene *CDH13*, e de um haplótipo específico do gene *LPHN3*, na etiologia da ADHD. O gene *CDH13* encontra-se associado ao desenvolvimento neurológico, uma vez que este codifica para a proteína T-caderina responsável pela proliferação neuronal e adesão celular. Por outro lado, o gene *LPHN3*, codificante para a latrofilina-3, é expresso, entre outras regiões cerebrais, na amígdala e encontra-se envolvido na transmissão de sinapses glutaminérgicas e sinalizações axónicas, e no fenómeno de neuroplasticidade (52).

A ADHD apresenta uma componente maioritariamente hereditária e genética, com diversas descobertas suportarem anomalias e polimorfismos de determinados genes como parte da etiologia da ADHD. Contudo a sua natureza poligénica, e o facto de os resultados destes trabalhos de investigação demonstrarem algumas inconsistências levam a que os fatores genéticos especificamente envolvidos na pré-disposição para ADHD permaneçam relativamente pouco claros (52).

Neste contexto, atualmente é proposto alternativamente que a ADHD seja um distúrbio favorecido por um fenómeno de interação “gene-ambiente”, em que fatores como polimorfismos genéticos promovem o efeito exercido pela exposição a fatores de risco ambientais pré-natais e pós-natais, apesar de não apresentarem tanta influência na aquisição deste distúrbio (52).

Um estudo por Chang *et al* relatou que a probabilidade de crianças com o genótipo DRD4 GG manifestarem ADHD é maior relativamente a crianças com o genótipo GA e AA (rs752306). Neste estudo foram analisados os níveis sanguíneos de organofosfatos em crianças com ADHD comparativamente com crianças sem este distúrbio (53). A exposição a organofosfatos em crianças pode levar a impedimentos de aprendizagem, problemas comportamentais, impedimentos na formação de memória de trabalho, e compreensão verbal, através da indução de processo de stress oxidativo que prejudicam o desenvolvimento neurológico (54). Foi concluído que crianças com o genótipo DRD4 GG expostas a níveis acima da média de dimetil fosfato apresentavam um risco cerca de seis vezes maior de desenvolver ADHD comparativamente com o grupo de controlo, sendo este risco onze vezes maior para crianças com este genótipo e expostas a níveis superiores de dimetil fosfato e ácido 4-hidroxi-2-nonenal mercaptúrico. O valor calculado para o AP (attributable proportion due to interaction) foi de 0,59, indicando que 59% dos casos de ADHD em crianças expostas a dimetil fosfato com o genótipo DRD4 GG ocorreram devido a esta interação gene-ambiente (53).

Outro estudo, realizado por Altink *et al*, reportou a ausência de uma interação significativa entre tabagismo materno, um fator ambiental frequentemente identificado como fator de risco para o desenvolvimento de ADHD na criança, e o alelo 7R (*repeat*) do gene DRD4, identificado como um fator de risco genético associado a este distúrbio e a uma menor expressão de recetores dopaminérgicos D4 pós-sinápticos (55).

De um modo geral a ADHD é considerada um distúrbio hereditário, cuja etiologia é maioritariamente de origem genética. No entanto, devido à sua natureza poligénica, a literatura relacionada com as causas genéticas do desenvolvimento desta patologia é dispersa. Adicionalmente nem sempre os fatores de risco pré-natais identificados são consistentes. Alguns estudos de interação gene-ambiente suportam a hipótese de determinados polimorfismos genéticos contribuírem para o efeito exercido por exposições ambientais pré-natais e mesmo pós-natais. Como tal as causas exatas que levam à patogénese de ADHD em crianças ainda são relativamente vagas (46).

1.5. Objetivos

Este trabalho de dissertação tem como objetivos a compilação da informação relativa à terapêutica farmacológica atualmente aprovada para o tratamento da ADHD, assim como a apresentação de fármacos recentemente aprovados e/ou em desenvolvimento que se destinam ao tratamento desta patologia. Este trabalho procura comparar o seu efeito terapêutico, perfil de segurança, e tolerabilidade, de forma a avaliar a possibilidade de uma futura alteração na farmacoterapia de primeira e segunda linha deste distúrbio.

2. Metodologia

O presente trabalho baseia-se numa revisão narrativa e crítica da literatura disponível relativamente à perturbação de hiperatividade com défice de atenção e às opções farmacológicas atualmente aprovadas ou em desenvolvimento para o seu tratamento.

Os critérios de inclusão privilegiaram publicações dos últimos 15 anos, embora fossem considerados artigos mais antigos quando relevantes para contextualizar a evolução histórica da terapêutica farmacológica da ADHD. Foram incluídos dados de ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, bem como ensaios clínicos de fase II e III referentes a novos fármacos (como a viloxazina, a centanafadina, e combinações inovadoras de derivados da anfetamina).

A análise consistiu na compilação e análise crítica de dados relativos à eficácia, segurança, e tolerabilidade das diferentes opções farmacológicas, procurando identificar benefícios, limitações, e potenciais impactos na prática clínica. De forma a garantir consistência, os resultados foram comparados com recurso aos desfechos mais frequentemente reportados nos estudos, tendo como base escalas de avaliação de sintomatologia como, por exemplo, a *ADHD-Rating Scale*, e a *Clinical Global Impression*, assim como a incidência e severidade de reações adversas.

3. Farmacoterapia atual da perturbação de hiperatividade com défice de atenção

Atualmente o tratamento farmacológico de primeira linha da ADHD, consiste, na sua maioria, no uso de psicoestimulantes, predominantemente o metilfenidato e a lisdexanfetamina, ambos derivados da anfetamina. Esta classe farmacoterapêutica apresenta um efeito simpaticolítico, estimulando o sistema nervoso central através de vários mecanismos, sendo os mais prominentes o agonismo indireto dos recetores dopaminérgicos e adrenérgicos centrais e periféricos, inibindo a ligação destes recetores ao seu ligando endógeno, e a inibição dos transportadores de dopamina e noradrenalina no corpo estriado, uma vez que estes fármacos são substratos tanto do transportador de dopamina (DAT, do inglês *dopamine transporter*) como do transportador de noradrenalina (NET, do inglês *noradrenaline transporter*). Estas proteínas transportadoras localizam-se nos neurónios pré-sinápticos e desempenham um papel fundamental na regulação dos níveis de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, uma vez que estes são necessários para a remoção e recaptação respetiva de dopamina e noradrenalina (56).

A partir de imagiologia obtida através de tomografia por emissão de protões (PET, do inglês *positron emission tomography*) em indivíduos saudáveis foi possível determinar que fármacos derivados da anfetamina ocupam o DAT no corpo estriado, ligando-se adicionalmente ao NET no tálamo e outras regiões ricas em noradrenalina do encéfalo, apresentando uma afinidade maior para este transportador do que para o DAT (56,57). Com recurso a este tipo de imagiologia, num estudo realizado por Volkow *et al*, foi demonstrado que a administração oral de 0,07 mg/Kg de metilfenidato levava a um inibição dose-dependente do DAT em cerca de 50% (56, 57). Este efeito é comparável ao da cocaína, que, comparativamente necessita de uma administração por via oral com uma dose de 0,13 mg/Kg para atingir os mesmos níveis de bloqueio do DAT. No entanto, a administração oral de metilfenidato não induz um estado de euforia e apresenta uma menor probabilidade de levar a abuso da substância, uma vez que o efeito a nível do DAT se inicia de forma mais lenta comparativamente com a cocaína (56).

A ligação destes fármacos a estes transportadores leva, assim, a uma acumulação de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, e conseqüentemente a uma maior ativação dos recetores dopaminérgicos e noradrenérgicos pós-sinápticos (58). Adicionalmente, a anfetamina e os seus

derivados promovem ainda a libertação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas nos tecidos periféricos. Resultados obtidos através de microdiálise demonstram que o uso do metilfenidato pode levar a um aumento de até 3 vezes dos níveis de noradrenalina e dopamina no PFC, assim como, os níveis de dopamina no corpo estriado e no *nucleus accumbens* (58).

No seu conjunto, estes mecanismos ação têm como consequência um aumento das funções cognitiva e comportamental, caracterizado nomeadamente pelo aumento da atenção. O metilfenidato é por norma o primeiro fármaco a ser utilizado, devido ao seu perfil terapêutico e de efeitos adversos favorável. No entanto uma alteração para a lisdexanfetamina é recomendada se, após uma avaliação com a duração de 6 semanas, a criança afetada não demonstrar benefícios suficientes relativamente ao melhoramento dos sintomas da patologia, ou caso o doente demonstre efeitos adversos significativos associados ao uso da medicação (59).

Alternativamente o tratamento farmacológico da ADHD pode recorrer a fármacos não psicoestimulantes, tais como a atomoxetina, a guanfacina e a clonidina. Estes fármacos são utilizados como segunda linha de tratamento da ADHD, sendo apenas implementados no caso de, após avaliação com a duração de 6 semanas sobre o uso do metilfenidato e da lisdexanfetamina separadamente, o doente não mostrar melhorias significativas ou demonstrar intolerância a estes fármacos, mesmo após alterações de dose e preparações diferentes (60,61).

A atomoxetina é um inibidor seletivo do NET, capaz de provocar um aumento de três vezes nos níveis extracelulares de noradrenalina no PFC, não havendo alteração dos níveis de dopamina, em contraste com o metilfenidato (60).

A guanfacina e a clonidina são agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 . O mecanismo farmacológico exato por detrás do tratamento sintomático da ADHD é relativamente desconhecido comparado com outros fármacos utilizados para este propósito, no entanto evidência preclínica obtida sugere que o seu mecanismo de ação advém diretamente do seu efeito a nível dos recetores adrenérgicos α_2A no PFC e por modulação na produção de noradrenalina pelo *locus coeruleus*. Esta estimulação do *locus coeruleus* leva a um aumento da concentração de noradrenalina no PFC. Adicionalmente, é teorizado que impulsos nervosos aferentes do *locus coeruleus* para o PFC que têm como base a ativação de recetores

noradrenérgicos afetam a capacidade de atenção e memória do indivíduo através da melhoria da capacidade comunicacional entre o PFC e outras zonas do encéfalo (61).

Uma vez que a atomoxetina e os agonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 2A$ não levam a uma acumulação de dopamina extracelular a nível do corpo estriado e *nucleus accumbens*, existe um menor potencial de abuso destes fármacos comparativamente à anfetamina e seus derivados. No entanto, a eficácia destes fármacos, apesar de satisfatória na redução dos sintomas da ADHD, é menor quando comparada com metilfenidato e a lisdexanfetamina. Adicionalmente, o efeito destes fármacos é apenas notável semanas após o início do tratamento, ao contrário do que acontece com os derivados da anfetamina, cujo efeito na redução dos sintomas é potencialmente imediato (62).

A eficácia dos diversos fármacos validados para o tratamento sintomático da ADHD pode ser avaliada de diversas maneiras. Uma forma de avaliar o efeito de um fármaco a nível da atenuação da sintomatologia da ADHD é através da quantificação da magnitude do seu efeito terapêutico. Isto poderá ser feito através, por exemplo, do cálculo do fator d de Cohen. Este fator representa uma medida da dimensão do efeito de um fármaco através da diferença de uma média dos sintomas de ADHD presentes, medida em pontuação através de uma escala, em dois grupos distintos, normalmente um grupo de controlo e um outro grupo administrado com o fármaco que se pretende avaliar (63).

O d de Cohen poderá apresentar valores compreendidos entre 0 e 1, em que um valor $d < 0,2$ é considerado negligível; $d \geq 0,2$ e $0,5 < d$ é considerado baixo; $d \geq 0,5$ e $d < 0,8$ é considerado médio; e um $d \geq 0,8$ é considerado elevado (ver Tabela 3.1 abaixo). (63)

Tabela 3.1: Valores de d de Cohen e o seu significado relativamente à dimensão do efeito terapêutico do fármaco. Adaptado de: (63)

Magnitude do efeito	d de Cohen
Negligível	$< 0,2$
Baixa	$\geq 0,2$ e $0,5 <$
Média	$\geq 0,5$ e $< 0,8$
Elevada	$\geq 0,8$

A medição dos sintomas de ADHD presentes em cada grupo poderá ser feita com recurso a diversas escalas padronizadas de sintomas validadas para este efeito. Alguns exemplos incluem a ADHD-RS (*ADHD Rating scale*), e *Conners' Rating Scale* (64, 65). A ADHD-RS é composta por 18 questões relativamente à frequência de sintomas manifestados nos últimos 6 meses com base em critérios DSM-IV de ambos os domínios principais de sintomas: inatenção e hiperatividade/impulsividade. Existem várias versões diferentes deste formulário. Quando o indivíduo em questão representa uma criança estão disponíveis duas versões: uma versão destinada a ser preenchida pelos pais, e outra versão destinada aos professores, relativamente ao comportamento da criança em ambiente familiar e escolar respetivamente. Em ambas as versões encontram-se disponíveis 4 opções de resposta para cada questão: Nunca ou raramente; poucas vezes; muitas vezes; e frequentemente. O preenchimento destas duas versões é necessário uma vez que, caso a criança manifeste sintomas característicos de ADHD em apenas um destes contextos, esta não é diagnosticada com este distúrbio (64). Existe adicionalmente uma versão deste formulário destinada à avaliação dos sintomas de ADHD em adultos, a *Adult ADHD Self-Report Scale*, com possibilidade de ser utilizada em contexto de rastreio ou monitorização da severidade de sintomas ao longo do tempo. À semelhança das versões anteriormente referidas este formulário, desenvolvido em colaboração entre a Organização Mundial de Saúde e investigadores pertencentes à *Harvard Medical School*, é constituído por 18 perguntas referentes à frequência de sintomas manifestados nos últimos 6 meses pelo indivíduo com base nos critérios DSM-IV de ambos os domínios principais de sintomas. No entanto, nesta versão, as questões são destinadas a ser respondidas em forma de auto-relato, ou seja, pelo próprio indivíduo a ser avaliado, com 5 opções de resposta para cada questão, divididas entre: nunca; raramente; por vezes; muitas vezes; e frequentemente (66).

A *Conners' Rating Scale* representa uma outra escala validada para a avaliação dos sintomas de ADHD. Criada em 1960 e atualizada mais recentemente em 2022, com a publicação da sua quarta edição (*Conners 4*) este questionário padronizado, destinado para a avaliação de crianças com idades compreendidas entre 6 a 18 anos, utiliza informação providenciada pelos pais (*Conners 3-P*), professores (*Conners 3-T*) e da própria criança (*Conners 3-SP*, a partir dos 8 anos) de forma a providenciar uma avaliação pormenorizada do paciente, não só de sintomas característicos de ADHD, mas também de manifestações relacionadas com o distúrbio desafiador e de oposição, dificuldades de aprendizagem, desregulação emocional, e função executiva do paciente (65,67). Este agrupamento de informação proveniente de diversas fontes, incluindo do próprio paciente, fornece uma visão mais precisa dos impedimentos, sintomas e

experiência da criança em questão em diversos contextos, o que por sua vez auxilia o médico responsável na identificação de padrões de sintomas, na comparação entre o comportamento do paciente a outros indivíduos com a mesma idade, e na decisão do diagnóstico, de forma a atuar da forma mais benéfica possível num contexto de cuidado centrado no paciente. Outras versões desta escala encontram-se disponíveis de forma a incluir outras faixas etárias: *Conners Early Childhood*, destinada a crianças com idades compreendidas entre 2 a 6 anos; *Conners Adult ADHD Rating Scales*, para indivíduos com idade superior a 18 anos. Outra versão desta escala inclui a *Conners Comprehensive Behaviour Rating Scales* destinada a avaliação de impedimentos sociais, académicos, e comportamentais com foco além da ADHD (67,68).

Em todas as versões deste sistema (Conners 3-P, Conners 3-T, Conners 3-SP) estão incluídas as seguintes categorias de avaliação: inatenção; hiperatividade/impulsividade; problemas de aprendizagem; e oposição/agressividade. As versões Conners 3-P e Conners 3-T incluem ainda uma categoria de função executiva e relacionamentos sociais. Cada uma destas categorias inclui itens pontuados numa escala de 1 (nunca) a 4 (muito frequente). É de notar que cada um destas versões encontram-se disponíveis num modelo longo e modelo curto. O modelo longo é, de uma forma geral, utilizado para avaliação inicial das manifestações características de ADHD, enquanto a versão curta poderá ser utilizada para *follow-up* (69,70). Versões atualizadas como a Conners 4 diferem da Conners 3 relativamente aos aspetos abordados: domínios referentes a depressão, ansiedade, e instabilidade emocional foram adicionados; o domínio sobre atitudes de oposição/agressivas foi substituído por um domínio relativo ao distúrbio desafiador e de oposição; a escala relativa à hiperatividade/impulsividade foi dividido em dois domínios separados, referentes à hiperatividade e impulsividade respetivamente; um indicador de problemas de sono e itens relativos a auto-mutilação, e problemas severos de conduta foram adicionados (69).

3.1. Anfetamina

A anfetamina foi introduzida no mercado pela primeira vez em 1935 como uma mistura racémica com o nome comercial “*Benzedrine®*”, contendo quantidades iguais de dois estereoisómeros, a (R)-anfetamina e a (S)-anfetamina. Tinha o objetivo de servir como tratamento para a depressão ligeira, narcolepsia, e síndrome de Parkinson pós-encefálica (70). Dois anos depois, em 1937, num estudo realizado por Charles Bradley (1937), foram reportados

pela primeira vez os potenciais efeitos benéficos do uso desta medicação em crianças que atualmente seriam diagnosticadas com ADHD. Neste estudo, com a duração de uma semana e em que foram observadas as reações comportamentais em 30 crianças (5-14 anos) sob a administração de “*Benzedrine®*”, foi concluído que com uma administração diária de 20 mg do fármaco, de manhã, 14 dos sujeitos demonstraram uma melhoria rápida e exponencial do comportamento, interesse nas atividades escolares, e desempenho acadêmico (71).

De uma forma geral, as formulações atuais fármacos derivados da anfetamina são compostas por uma mistura dos estereoisómeros (R) e (S) sob a forma de sais, ou de R unicamente de forma isolada, apesar de este último ser o estereoisómero menos farmacologicamente ativo (72).

3.2. Metilfenidato

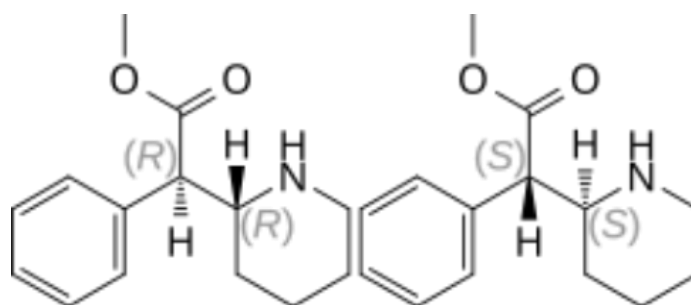


Figura 3.2.1: Estrutura química do metilfenidato.

A molécula de metilfenidato contém dois átomos de carbonos quirais (ver Figura 3.2.1 acima), levando à existência de quatro estereoisómeros, apenas dois dos quais são utilizados em formulações atuais: *D-threo*-(2R, 2'R)-metilfenidato (à esquerda) e *L-threo*-(2S, 2'S)-metilfenidato (à direita). A maioria das formulações atuais em que o princípio ativo é o metilfenidato são compostas por uma mistura racémica destes dois estereoisómeros, no entanto a literatura sugere que a maioria das alterações comportamentais observadas resultantes do uso destes fármacos podem ser atribuídas ao D-metilfenidato (73, 74).

Tabela 3.2.1: Sumário das opções terapêuticas para o tratamento farmacológico da ADHD à base de metilfenidato. Adaptado de: (75, 76).

Medicamento	Duração do efeito (horas)	Dosagem	Terapia	Idade (anos)
Metilfenidato, curta duração				
Metilfenidato (mistura racémica)	2-4	2,5-30 mg/dia Ou 0,15-1 mg/Kg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6
D-Metilfenidato	4	2,5-20 mg/dia	Monoterapia	Crianças e adolescentes (6-17)
Metilfenidato, duração intermédia				
Metilfenidato, libertação prolongada	6	10-60 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6
Metilfenidato, sustained release	6	10-60 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6
Metilfenidato, libertação controlada	8	20-60 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6

Metilfenidato, longa duração				
Metilfenidato (OROS)	12	18-72 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6
Metilfenidato, sistema transdérmico	9-12	10-30 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6
D- Metilfenidato, libertação prolongada	9-12	5-30 mg/dia	Monoterapia	Crianças ≥ 6

Atualmente o metilfenidato é considerado o melhor fármaco para o tratamento da ADHD em crianças e adolescentes, sendo também o fármaco mais bem estudado para uso em crianças e adolescentes em contexto de psiquiatria. Em conjunção com o acompanhamento psicoterapêutico, a farmacoterapia com metilfenidato com uma dose de 32 mg por dia demonstra a maior eficácia no tratamento dos principais sintomas da ADHD (77).

As formulações de libertação imediata de metilfenidato e anfetamina são absorvidas de forma rápida e quase completa por via oral, com um início de ação de 30 minutos após administração, sendo ambos estes agentes ativos excretados por via renal. Apesar da absorção oral elevada do metilfenidato, ele apresenta uma biodisponibilidade oral baixa, nomeadamente devido à rápida metabolização que este sofre por um processo des-esterificação, mediado principalmente pela enzima carboxilesterase 1. Esta enzima, expressa na sua maioria no fígado, favorece primariamente a metabolização do L-metilfenidato, sendo responsável pela des-esterificação desta molécula no metabolito inativo acetato α -fenil-2-piperidina, também conhecido como ácido ritalínico. Consequentemente, o D-metilfenidato, o estereoisómero com atividade farmacológica significativa, é o principal isómero presente na corrente sanguínea (78, 79).

Quando utilizado em formulações de libertação imediata por via oral o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) do metilfenidato encontra-se limitado a apenas 2-3 horas, devido à sua elevada taxa de

metabolização. Adicionalmente este fármaco demonstra uma alta variabilidade interindividual na resposta e concentração plasmática (75,76).

Neste contexto, têm vindo a ser desenvolvidas formulações com efeito prolongado (ver Tabela 3.2.1 acima) tais como sistemas de administração transdérmica, pró-fármacos, e sistema de libertação-osmótica oral (OROS) com o objetivo de aumentar a duração do efeito farmacoterapêutico do metilfenidato, permitir regimes posológicos de toma única diária, e consequentemente, aumentar a adesão à terapêutica. O sistema transdérmico permite uma passagem do fármaco para a corrente sanguínea através do tecido subcutâneo, reduzindo ao mesmo tempo o efeito de primeira passagem do fígado (80). Por outro lado, o OROS permite uma libertação mais dinâmica da substância ativa, em que cerca de 22% do fármaco é libertado de forma imediata, com a restante fração sendo libertada de forma prolongada por osmose no trato intestinal. Estas preparações são promissoras uma vez que evitam a necessidade de o indivíduo realizar várias tomas ao longo do dia, promovendo a adesão à terapêutica, no entanto acarretam uma desvantagem, em que há uma maior dificuldade de ajuste individual da dose de acordo com as necessidades diárias do indivíduo, comparativamente com as preparações mais convencionais (77).

É aceite na generalidade que a eficácia de outros derivados da anfetamina é de extrema semelhança à do metilfenidato. A dimensão do efeito deste fármaco varia entre 0,6 e 0,8, nos principais sintomas da ADHD (81-84). De uma maneira geral, fármacos de ação longa utilizados no tratamento da ADHD têm um efeito de magnitude semelhante entre si (85). Do mesmo modo esta semelhança na magnitude é também observável entre formulações de efeito imediato e de ação prolongada, não havendo diferenças significativas neste parâmetro (86). Em ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados, e controlados com placebo foi demonstrado que o efeito farmacoterapêutico do metilfenidato apresenta uma magnitude com valores entre 0,8 a 1, sendo as alterações mais significativas observadas nos domínios da atenção, impulsividade, e comportamento em ambiente social e em sala de aula (77).

A anfetamina e o metilfenidato apresentam um perfil de reações adversas bastante semelhante. Alguns dos efeitos adversos mais comuns relacionados com o uso farmacoterapêutico destes fármacos para o tratamento da ADHD incluem dores de cabeça, irritabilidade, taquicardia, aumento de pressão arterial (PA), supressão do apetite, perda de peso, e distúrbios de sono, nomeadamente se a administração for efetuada durante o dia (ver Tabela 3.2.2 abaixo). Efeitos

como a redução do apetite poderão ser evitados parcialmente pela toma da medicação após a refeições ao invés de antes. Caso este efeito persista, deverá ser considerada uma redução para metade ou um quarto da dose, uma mudança da fórmula terapêutica ou do fármaco, ou, mais raramente, uma descontinuação da terapêutica (77).

Devido aos seus possíveis efeitos adversos, a terapia com recurso ao metilfenidato deverá implicar uma monitorização contínua de vários aspetos e parâmetros do indivíduo, que incluem o registo da PA e pulsação em intervalos de pelo menos seis meses, ou sempre que há ajuste de dose; o registo da altura, peso e apetite em crianças em intervalos de, pelo menos, 6 meses, com manutenção de um gráfico de crescimento, sendo que o peso deverá ser igualmente registado em adultos; a monitorização do desenvolvimento de perturbações psiquiátricas de novo ou agravamento de preexistentes sempre que há ajuste de dose, a intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta; e a monitorização relativamente ao abuso, utilização incorreta ou para fins recreativos do metilfenidato por parte dos doentes (77).

Tabela 3.2.2: Efeitos adversos derivados do tratamento farmacológico à base de anfetamina ou metilfenidato. Adaptado de: (75, 87).

Fármaco	Efeitos adversos mais comuns
Anfetamina , ação rápida/curta	Supressão de apetite, perda de peso, irritabilidade, tiques, dores de cabeça, aumento da PA, taquicardia.
Anfetamina , ação longa/lenta	Insónia, supressão de apetite, perda de peso, irritabilidade, dores de cabeça, tonturas,
Metilfenidato	Supressão de apetite, perda de peso (em doses maiores), dores de estômago, insónia ou perturbação de sono, irritabilidade, tonturas, náuseas, vômitos, aumento de PA, taquicardia, alterações de humor.

Como consequência dos possíveis efeitos indesejáveis do metilfenidato e outros derivados da anfetamina, o uso deste fármaco está contraindicado nas seguintes situações: Histórico de abuso/dependência de substâncias; distúrbios psicóticos; hipertiroidismo; e histórico de eventos cardiovasculares. Adicionalmente o uso destes fármacos deverá ser evitado na presença dos seguintes casos: crianças com idade inferior a 6 anos; distúrbios de tiques (síndrome de Tourette) na criança afetada ou familiares; presença de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, por exemplo; toma de inibidores da monoamina oxidase (MAO) não seletivos; ocorrência de crises epiléticas; ou em casos ansiedade grave (77).

3.3. Lisdexanfetamina

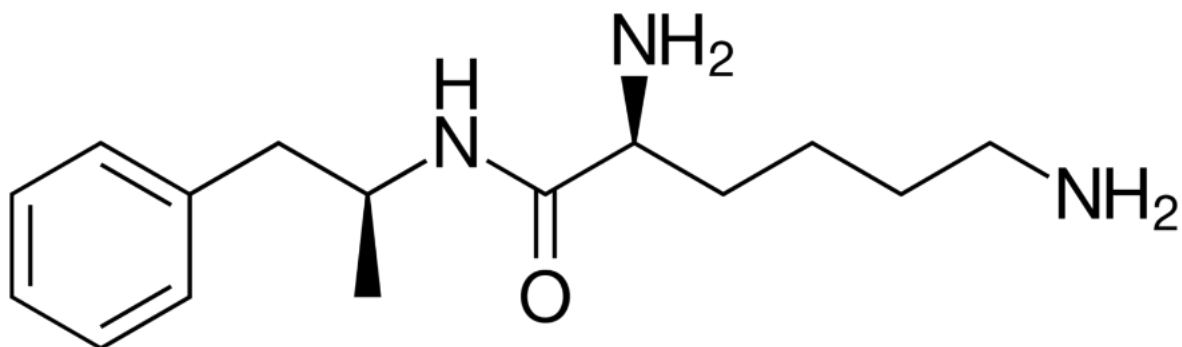


Figura 3.3.1: Estrutura química da lisdexanfetamina.

A lisdexanfetamina é o primeiro pró-fármaco psicoestimulante, sendo utilizada em formulações de ação longa, composto por uma (S)-lisina ligada covalentemente a uma (R)-anfetamina por meio de um grupo amida (ver Figura 3.3.1 acima). Após absorção, este composto é metabolizado na corrente sanguínea pelos glóbulos vermelhos através de um mecanismo de hidrólise enzimática, dando origem ao metabolito ativo (S)-anfetamina, e (R)-lisina (88).

A indisponibilidade da componente ativa deste derivado da anfetamina, exceto se for tomada oralmente, previne que o fármaco exerça o seu efeito farmacológico caso seja administrado por via intravenosa ou nasal. Este mecanismo contribui para uma diminuição do risco de abuso e *overdose*. Adicionalmente, uma vez que a lisdexanfetamina apresenta um início de ação e um efeito mais prolongado comparativamente com outros derivados da anfetamina há uma maior segurança associada ao seu uso em jovens académicos ou adultos (77).

A lisdexanfetamina apresenta um efeito terapêutico mais prolongado relativamente a outros derivados de anfetamina, persistindo até 13-14 horas após administração com benefícios a nível da sintomatologia da ADHD. Comparativamente, a forma de metilfenidato com o efeito terapêutico mais longo, OROS, exibe benefícios até um máximo de 12,5 horas (89,90).

Tanto a lisdexanfetamina como diversas formulações de metilfenidato, incluindo o OROS, foram desenvolvidas com o objetivo de obter um medicamento que não só alcançasse uma redução eficaz dos sintomas de inatenção, hiperatividade, e impulsividade característicos da ADHD, mas que mantivesse também este efeito ao longo do dia, a partir de uma toma única diária, de forma a maximizar a adesão à terapêutica (91).

Em 2013 um ensaio clínico de fase III, demonstrou os efeitos terapêuticos derivados do uso farmacoterapêutico da lisdexanfetamina comparativamente com o OROS-metilfenidato (OROS-MPH). Neste estudo randomizado, duplamente cego, e controlado por placebo, foi administrada aos pacientes uma dose única, otimizada durante um período de 3 semanas, de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg/dia), OROS-MPH (18, 36 ou 54 mg/dia), ou placebo, durante um período de 7 semanas. Este ensaio incluiu a participação de 332 crianças (6 a 12 anos) e adolescentes (13 a 17 anos). Dos 196 pacientes que concluíram o ensaio, 80 receberam tratamento com lisdexanfetamina, 74 com OROS-MPH, e 42 receberam tratamento com placebo. A redução dos sintomas característicos de ADHD foi avaliada com recurso à escala ADHD-RS-IV e *Clinical Global Impression* (CGI) de melhoria global, (CGI-I, do inglês *Clinical Global Impression-Improvement Scale*). De forma a serem considerados responsivos ao tratamento os participantes deste ensaio, os pacientes teriam de apresentar uma redução de 30% de pontuação ADHD-RS-IV inicial e uma pontuação CGI-I de 1 (muita melhoria) ou 2 (melhoria). De acordo com estes critérios, relatou-se a percentagem de pacientes considerados responsivos ao tratamento, para um intervalo de confiança de 95%: 74,2% para a lisdexanfetamina, 55,9% para o OROS-MPH, e 10,7% para placebo. Adicionalmente foi determinado-se, *a posteriori*, que os pacientes deveriam ser considerados como responsivos ao tratamento em caso de alcançarem uma pontuação ADHD-RS-IV total inferior ou igual à pontuação média desta escala de acordo com a idade. Para um intervalo de confiança de 95%, a percentagem de participantes cumpridores deste segundo critério corresponde a 65,0 % para a lisdexanfetamina, 51,0 % para o metilfenidato, e 14,4 % para placebo (92).

Relativamente ao efeito terapêutico destes fármacos, foi relatado um efeito com uma magnitude de cerca de 1,80 para a lisdexanfetamina relativamente ao placebo, em que 78,0% dos

participantes demonstraram uma pontuação CGI-I de 1 ou 2. Por outro lado, relativamente ao OROS-MPH, o efeito relatado apresentou uma dimensão de 1,26 em relação ao placebo, em que 60,6 % dos participantes deste grupo registou uma pontuação CGI-I de 1 ou 2 (92).

De um modo geral, verificou-se uma redução da sintomatologia da ADHD mais acentuada no grupo de participantes tratados com lisdexanfetamina comparativamente ao grupo tratado com OROS-MPH, evidenciado pela maior percentagem de pacientes responsivos àquele tratamento e pela magnitude do efeito terapêutico, calculado a partir da diminuição da pontuação ADHD-RS-IV registada em cada grupo a partir de valores basais. Isto indica que, nas dosagens administradas, a lisdexanfetamina acarreta maiores benefícios terapêuticos a nível da atenuação da sintomatologia da ADHD relativamente ao OROS-MPH (92).

Apesar do efeito terapêutico superior da lisdexanfetamina, este fármaco é desfavorecido relativamente ao perfil de segurança. No mesmo ensaio clínico, 5 pacientes (4,5%) medicados com lisdexanfetamina descontinuaram o tratamento devido ao desenvolvimento de reações adversas. Comparativamente, apenas 2 participantes (1,8 %) tratados com OROS-MPH descontinuaram o tratamento por este motivo. 2,7 % dos pacientes tratados com placebos também o fizeram. Apesar de poucos casos de reações adversas graves terem sido reportados, esta percentagem é novamente superior para a lisdexanfetamina (lisdexanfetamina 2,7 %; OROS-MPH 1,8 %; e placebo 3,6%). Relativamente ao OROS-MPH, foram experienciados de forma mais frequente pelo grupo tratado com lisdexanfetamina os seguintes efeitos indesejáveis: apetite reduzido, perda de peso, insónias, náuseas, e anorexia. As únicas reações adversas reportadas com mais frequência no grupo tratado com OROS-MPH foram dor de cabeça e nasofaringite (ver Tabela 3.3.1 abaixo) (92).

Tabela 3.3.1: Reações adversas desenvolvidas no grupo de segurança, por ordem decrescente de frequência no grupo tratado com lisdexanfetamina. As reações incluídas representam ≥ 5 % dos efeitos indesejáveis reportados em qualquer um dos grupos. Adaptado de: (92).

Reação adversa	Lisdexanfetamina (n=111)	OROS-MPH (n = 111)	Placebo (n = 110)
Apetite reduzido	28 (25,2%)	17 (15,3%)	3 (2,7%)
Dor de cabeça	16 (14,4%)	22 (19,8%)	22 (20,0%)
Insónia	16 (14,4%)	9 (8,1%)	0
Perda de peso	15 (13,5%)	5 (4,5%)	0
Náusea	12 (10,8%)	8 (7,2%)	3 (2,7%)
Anorexia	12 (10,8%)	6 (5,4%)	2 (1,8%)
Nasofaringite	8 (7,2%)	14 (12,6%)	8 (7,3%)
Dor abdominal superior	8 (7,2%)	9 (8,1%)	6 (5,5%)
Dor abdominal	6 (5,4%)	4 (3,6%)	6 (5,5%)
Distúrbio de sono	6 (5,4%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)
Tosse	3 (2,7%)	8 (7,2%)	0
Insónia Inicial	3 (2,7%)	7 (6,3%)	1 (0,9%)

É de notar que o valor de peso perdido reportado no grupo tratado com lisdexanfetamina (2,1 Kg) é, em média, superior comparativamente ao grupo tratado com OROS-MPH (1,3 Kg). Como tal, não só é este efeito indesejável mais frequente durante o tratamento com lisdexanfetamina, como também é mais acentuado relativamente à terapêutica com OROS-MPH. No grupo placebo foi relatado um aumento de peso médio de 0,7 Kg.

Foram também relatados adicionalmente aumentos de frequência cardíaca, PA diastólica e sistólica como resultado da terapêutica com estes fármacos (ver Tabela 3.3.2 abaixo), sendo estas alterações consistentes com perfis de segurança conhecidos de outros fármacos psicoestimulantes (92).

Tabela 3.3.2: Valores médios dos fatores cardíacos para cada grupo do ensaio clínico, e alterações respectivas registadas. Adaptado de: (92).

	Lisdexanfetamina (n=111)	OROS-MPH (n = 111)	Placebo (n = 110)
Frequência cardíaca basal (bpm)	74,6	75,9	77,2
Alteração de frequência cardíaca (bpm)	+5,57	+5,5	-1,1
PA sistólica basal (mmHg)	107,4	107,1	107,8
Alteração de PA sistólica (mmHg)	+1,0	+0,3	+1,0
PA diastólica basal (mmHg)	68,3	65,0	66,1
Alteração de PA diastólica (mmHg)	+0,2	+1,7	+1,2

As diferenças observadas relativamente ao efeito terapêutico e reações adversas entre os dois fármacos pode derivar, em parte, das suas características farmacocinéticas distintas. Após administração de lisdexanfetamina o perfil farmacocinético da D-anfetamina, o metabolito ativo, é monofásico, com um tempo necessário para alcançar concentração plasmática máxima (t_{max}) e $t_{1/2}$ de cerca de 8,61–8,90 h e 3,41–3,58 h respetivamente (92).

Uma vez que a lisdexanfetamina é metabolizada na corrente sanguínea, é menos provável que o seu efeito terapêutico e características farmacocinéticas sejam afetadas por alterações no pH gástrico ou no trânsito gastrointestinal, ou pelo efeito de primeira passagem. Por outro lado, uma vez que o mecanismo de absorção da substância ativa do OROS-MPH é dependente em parte de uma libertação sustentada, por um mecanismo de osmose, alterações no trânsito gastrointestinal poderão afetar de forma significativa a libertação de metilfenidato, comprometendo assim a sua eficácia terapêutica. De uma forma geral a lisdexanfetamina está associada a uma menor variabilidade inter e intra-individual comparativamente com o OROS-MPH (80, 88).

Comparando as reações adversas destas formulações distintas é possível concluir que os seus perfis de segurança são semelhantes, assemelhando-se igualmente a outras formulações de derivados de anfetamina (93). É de notar, no entanto, que a percentagem de reações adversas

detetadas, assim como o número de participantes que descontinuaram o tratamento, foi superior no grupo administrado com lisdexanfetamina. Adicionalmente, reações como perda de peso, outro efeito indesejável tipicamente associado ao uso de psicoestimulantes, apesar de inócuo, foi também mais agravado neste grupo. De uma forma geral este fármaco demonstra ser menos bem tolerado em crianças, enquanto que em adultos, o oposto pode ser observado (94).

3.4. Agonistas adrenérgicos α_2

A clonidina e a guanfacina pertencem à classe terapêutica dos agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 , que apresenta aplicações no tratamento da hipertensão arterial, devido ao seu efeito vasodilatador. Contudo estes fármacos encontram-se atualmente aprovados para o tratamento da ADHD e outros distúrbios psicológicos, devido ao seu mecanismo de ação, que consiste na ativação de recetores adrenérgicos α_2A localizados no encéfalo, nomeadamente a nível do PFC.

O PFC é responsável por diversas funções cognitivas, que incluem a avaliação, representação e manipulação de informação na ausência de estímulos sensoriais, de forma a direcionar o comportamento humano para determinados objetivos (95).

Esta região anatómica encontra-se organizada de maneira topográfica, com as regiões dorsais e laterais responsáveis pela representação mental de informação do mundo exterior tal como informação audiovisual, e as regiões ventrais e mediais responsáveis pela representação de informação relacionada com o olfato, paladar, dor, prazer, recompensa, e punição (96). Esta capacidade de gerar representações mentais é essencial para o desempenho de diversas funções cognitivas, que incluem a regulação dos níveis de atenção e emoção, a tomada de decisões, a memória de trabalho, e a capacidade de julgamento (97).

Na presença de ADHD, o hemisfério direito do PFC, necessário para o controlo da atenção e inibição de atitudes comportamentais menos apropriadas, encontra-se parcialmente inibido, aumentando assim o grau de distração do indivíduo afetado (98,99).

As dendrites dos neurónios piramidais do PFC são ricas em recetores dopaminérgicos D1, e recetores adrenérgicos α_2A , com uma elevada afinidade para a noradrenalina, os quais são fundamentais no funcionamento normal das redes neuronais. Esta via, com origem no *locus coeruleus*, está envolvida em estados de atenção, alerta, emoções, e situações de stress. A ativação fásica do *locus coeruleus* ocorre em resposta a estímulos, levando a um aumento do foco de atenção para a origem dos mesmos. Na presença de ADHD, a ativação do *locus*

coeruleus ocorre maioritariamente de forma tónica, ou seja, de forma lenta e contínua, o que resulta numa incapacidade de focar a atenção para um determinado estímulo (100).

Por outro lado, a ativação dos recetores dopaminérgicos D1 leva a uma redução de ruído de fundo nas redes neuronais e à desconsideração de impulsos nervosos considerados inapropriados de acordo com o contexto. Como tal, o défice dos níveis destas catecolaminas irá levar a um pior controlo da hiperatividade e impulsividade, défice de atenção, e a uma pior organização e planeamento, sendo estes sintomas característicos da ADHD (101).

Os circuitos das células nervosas piramidais estão interconectados por recetores de glutamato do tipo N-metil D-aspartato (NMDA), localizados nas dendrites, cuja ativação conduz a uma excitação dos neurónios pós-sinápticos. É próximo destes recetores que se encontram os recetores adrenérgicos $\alpha 2A$, cuja ativação pela noradrenalina resulta num aumento da conectividade interneuronal, o qual está relacionado com a capacidade de formular a memória de trabalho e de inibição comportamental, fundamentais para o funcionamento normal do PFC (101, 102).

Este mecanismo encontra-se regulado de forma negativa por canais ativado por hiperpolarização dependentes de nucleotídeos cíclicos (HCN, do inglês *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide channel*) ativado por cAMP, também localizados nas dendrites de neurónios piramidais. Estes canais são responsáveis pelo efluxo de potássio, pelo que, quando abertos, levam à hiperpolarização do neurónio, reduzindo a excitabilidade do mesmo e a interconexão entre os neurónios piramidais. Em certos contextos, como por exemplo, em situações de stress, a concentração intracelular de cAMP pode aumentar, levando à abertura dos canais HCN e, conseqüentemente, à perda de funcionalidade do PFC por perda de conectividade entre os neurónios (ver Figura 3.4.1 abaixo) (102,103).

Ao atuarem como agonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 2A$ pós-sinápticos no encéfalo, localizados nas dendrites neuronais, guanfacina e clonidina ligam-se a estes recetores e mimetizam o efeito benéfico da noradrenalina nesta região do sistema nervoso, conduzindo à inibição da enzima adenilato ciclase responsável pela produção de cAMP a partir da hidrólise de ATP. Este efeito resulta no fecho dos canais HCN, impedindo o efluxo de potássio, permitindo assim o efeito excitatório resultante da ligação do glutamato aos recetores de NMDA. Como resultado deste efeito ocorre um aumento da conectividade dos neurónios

piramidais e da eficácia da transmissão do sinal pelos neurónios pós-sinápticos, levando assim à estimulação funcional do PFC (ver Figura 3.4.1 abaixo) (101, 103, 104).

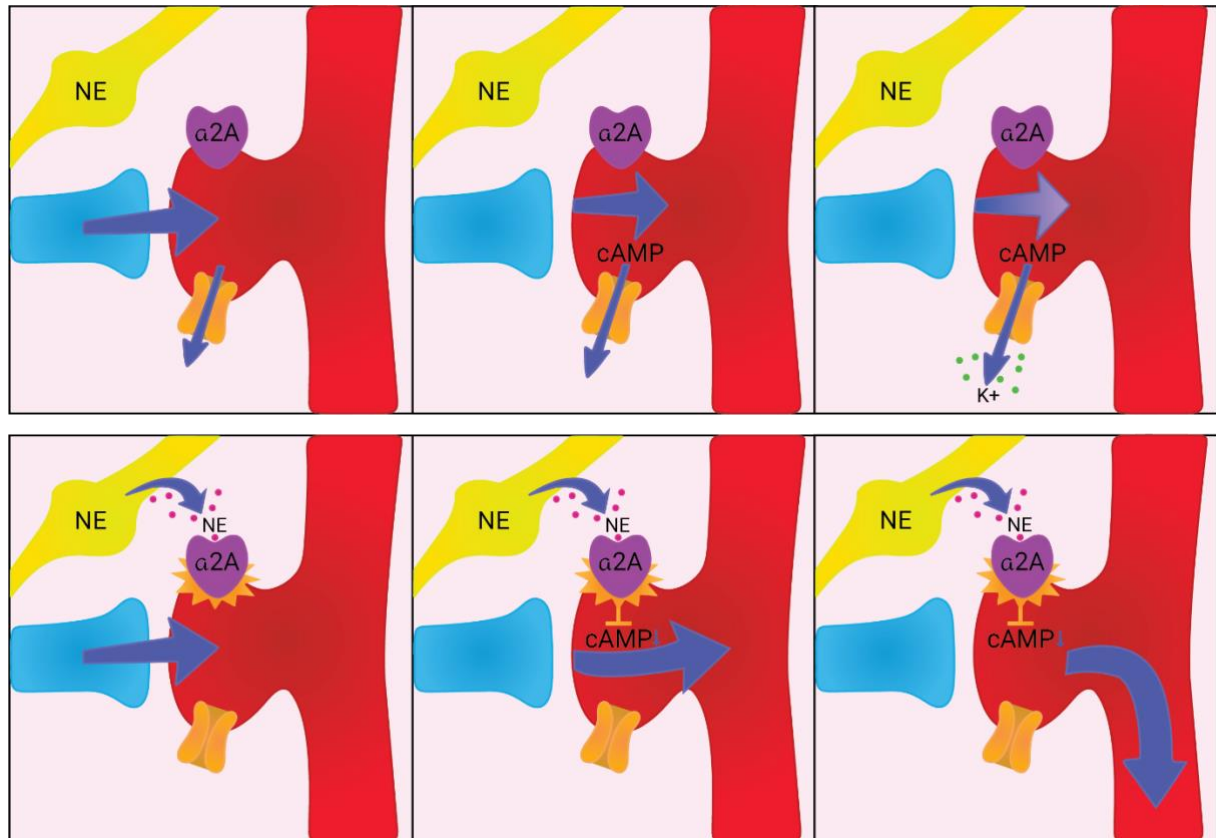


Figura 3.4.1: Efeito da estimulação a nível pós-sináptico dos receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ pela noradrenalina no córtex pré-frontal. Linha superior: Na ausência de estimulação dos receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) encontram-se elevados, e os canais de K^+ encontram-se abertos permitindo o efluxo deste ião. Estas condições diminuem a transmissão do estímulo sináptico, levando a uma capacidade diminuída de regulação atencional, e comportamental. Linha Inferior: A estimulação dos receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ pela noradrenalina provocam simultaneamente uma diminuição dos níveis de cAMP e o fecho dos canais de K^+ , promovendo a transmissão das sinapses, e consequentemente estimulando a função do córtex pré-frontal para regular os níveis de atenção. Adaptado de: (103).

Agonistas adrenérgicos alfa como a guanfacina e clonidina são preferidos em monoterapia caso o doente apresente sintomas como insónias, ansiedade, baixo peso corporal ou historial de abuso de substâncias, ou caso demonstre intolerância a fármacos psicoestimulantes devido a efeitos indesejáveis tais como perda de peso, desaceleramento do crescimento, alterações de humor, ou agravamento de ansiedade. Por vezes o doente medicado com um derivado da

anfetamina poderá apresentar apenas uma resposta parcial com impossibilidade de aumentar a dose, devido a já se encontrar na dose máxima diária ou devido a um efeito indesejável que o impede, ou manifestar sintomas de ADHD agravados de manhã, uma vez que esta classe farmacoterapêutica apresenta menos efeito terapêutico nesta altura do dia. Nestes contextos, fármacos não psicoestimulantes poderão ser utilizados como adjuvantes no tratamento da ADHD. Doentes medicados com uma combinação de guanfacina sob a forma de libertação prolongada e um composto derivado da anfetamina demonstram uma maior melhoria de sintomas da ADHD comparativamente à monoterapia com psicoestimulantes (105).

Adicionalmente, o uso de agonistas adrenérgicos alfa como a guanfacina e a clonidina de forma co-adjuvante apresentam benefícios em contextos de comorbidades tal como ansiedade. Na presença de distúrbios de tiques tal como a síndrome de Tourette, o uso de agonistas adrenérgicos alfa como a guanfacina e a clonidina poderão ser favorecidos, uma vez que demonstram diminuir adicionalmente a severidade desta comorbidade. Formulações de libertação imediata de guanfacina demonstram uma maior eficácia na redução da severidade de tiques, sendo por vezes utilizada de forma *off-label* para o tratamento sintomático da síndrome de Tourette. No entanto, formulações de libertação prolongada com este fármaco não demonstram beneficiar o doente neste aspecto. Adicionalmente esta classe farmacoterapêutica apresenta benefícios em contextos de comportamentos agressivos (105).

3.4.1. Guanfacina

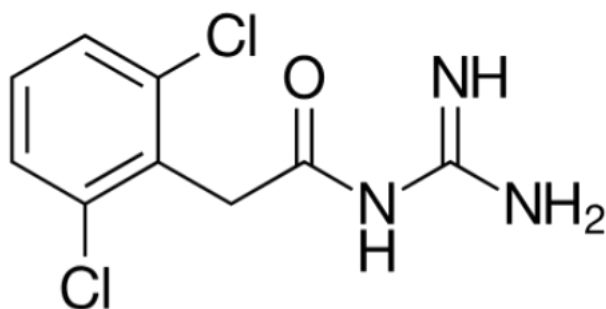


Figura 3.4.1.1: Estrutura química da guanfacina.

A guanfacina (ver Figura 3.4.1.1 acima) apresenta uma seletividade para os recetores adrenérgicos $\alpha 2A$ 60 vezes maior do que para $\alpha 2B$, e 20 vezes maior relativamente aos recetores adrenérgicos $\alpha 2C$ (104, 106). Adicionalmente, uma vez que a presença de neurotoxina DSP-4 (N-(2-cloroetil)-N-etil-2-bromobenzilamina), cuja ação leva a uma inibição da recaptção de noradrenalina pelo neurónio pré-sináptico, não altera o efeito farmacológico da guanfacina, é concluí-se que este fármaco apresenta uma maior afinidade para os recetores pós-sinápticos (107).

Adicionalmente a guanfacina demonstra promover o desenvolvimento e maturação de dendrites, associado ao aumento dos níveis de proteína pós-sináptica PSD95, assim como a prevenção da deterioração de dendrites de neurónios piramidais do PFC, relacionada com a exposição ao stress de forma crónica e com a abertura contínua de canais de potássio (108,109, 110).

A guanfacina encontra-se disponível em formulações de libertação imediata e de libertação prolongada. Formulações de libertação prolongada deste fármaco encontram-se aprovadas para o tratamento sintomático de ADHD em crianças a partir dos 6 anos e apresentam um efeito dependente da dosagem com uma dimensão entre 0,43 e 0,86, sendo que o efeito terapêutico é diretamente proporcional à dose administrada (105). Ao contrário dos fármacos psicoestimulantes, a melhoria a nível dos sintomas é apenas notada após cerca de 2 semanas depois do início do tratamento, sendo que o efeito terapêutico total poderá demorar até 4 semanas para se tornar observável (77).

Os efeitos indesejáveis mais comuns da guanfacina incluem sonolência (40,6%), cefaleias (27,4%), e fadiga (18,1%) e sedação (10,2%). Outras reações adversas mais graves incluem hipotensão (3,2%), aumento de peso (2,9%), e bradicardia (1,5%). Sonolência, sedação, e efeitos a nível da PA ocorrem de forma mais predominante nas primeiras semanas do tratamento, podendo persistir até 3 semanas (111,112,113).

Para crianças e adolescentes a dose inicial de guanfacina é cerca de 1 mg, por via oral, uma vez por dia. Poderão ser efetuados ajustes posológicos até uma dose máxima tolerada, no intervalo recomendado de doses ótimas, em função das características do doente, resposta terapêutica e tolerabilidade ao tratamento (ver Tabela 3.4.1.1 e Tabela 3.4.1.2 abaixo). Durante a titulação o doente deverá ser monitorizado semanalmente de forma a despistar sintomas de sonolência, bradicardia, hipotensão, e sedação (105).

Tabela 3.4.1.1: Titulação da dose de guanfacina em crianças com idades compreendidas entre 6 a 12 anos. Adaptado de: (113).

Crianças com 6-12 anos de idade				
Peso \geq 25 Kg Dose max= 4 mg	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Dose	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabela 3.4.1.2: Titulação da dose de guanfacina em crianças com idades compreendidas entre 13 a 17 anos. Adaptado de: (113).

Crianças com 13-17 anos de idade							
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
34 Kg- 41,4 Kg Dose máx = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5- 49,4 Kg Dose máx. = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		

49,5- 58,4 Kg Dose máx. = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
≥58,5 Kg Dose máx. = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg

Doentes que estejam a começar esta medicação ou em processo de titulação de dose deverão ser advertidos para a possibilidade de experienciar sonolência e sedação. Uma vez que estes efeitos adversos juntamente com hipotensão, bradicardia e aumento de peso poderão ser agravados com o aumento da dose é necessário realizar uma monitorização contínua durante o primeiro ano de tratamento, em que é realizada uma avaliação do doente em intervalos de pelo menos 3 meses de forma a despistar estes efeitos indesejáveis. Caso se determine que os sintomas de sonolência e sedação são persistentes ou clinicamente relevantes deverá ser considerada uma redução da dose, ou mesmo descontinuação do tratamento. Doentes com insuficiência renal deverão ser monitorizados de forma mais regular (105).

Formulações de libertação imediata de guanfacina apresentam um efeito a nível da sintomalogia da ADHD com uma dimensão de cerca de 0,65, enquanto formulações de libertação prolongada poderão apresentar um efeito a nível desta sintomalogia de dimensão entre 0,43 a 0,86 (105).

Até à data não existem contraindicações conhecidas para o uso de guanfacina (105).

3.4.2. Clonidina

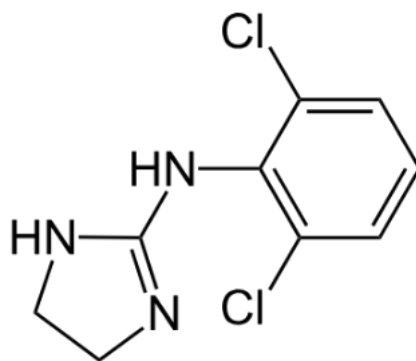


Figura 3.4.2.1: Estrutura química da clonidina.

Formulações de libertação imediata de clonidina (ver Figura 3.4.2.1 acima) apresentam um efeito de magnitude 0,58 no tratamento sintomático da ADHD. Formulações de libertação prolongada deste fármaco demonstram um maior efeito farmacoterapêutico a nível dos sintomas desta patologia, com um efeito de dimensão 0,7 (105).

O uso de formulações de libertação prolongada de clonidina, um agonista adrenérgico α_2 em monoterapia demonstra ser eficaz na redução dos sintomas de inatenção, hiperatividade, impulsividade e comportamento perturbador característicos de ADHD. Formulações de libertação imediata são pouco consideradas no tratamento sintomático desta patologia uma vez que demonstram poucos benefícios, necessitam várias administrações diárias (3 a 4) e apresentam efeitos sedativos indesejáveis durante o dia (114). Os efeitos sedativos que ocorrem durante o dia poderão ser combatidos ao fazer a toma da medicação à noite, apresentando-se efeitos benéficos a nível do sono. No entanto, neste contexto a clonidina não irá contribuir na redução dos sintomas da ADHD durante o dia. Como tal, formulações de libertação prolongada de clonidina são mais consideradas quando se trata de tratamento sintomático desta patologia. O uso destas formulações encontra-se aprovado para crianças a partir dos 6 anos sendo necessário uma toma de 12 em 12 horas para um efeito completo (115).

A clonidina é um agonista adrenérgico α_2 relativamente pouco seletivo, uma vez que se liga a todos os tipos de recetores adrenérgicos α_2 , α_1 , e recetores adrenérgicos β (103). Além disso, este fármaco apresenta uma afinidade cerca de 10 vezes maior para recetores adrenérgicos pré-sinápticos, relativamente à guanfacina (103). Estas características levam a que guanfacina apresente não só uma melhor tolerabilidade, uma vez que não apresenta efeitos indesejáveis característicos da clonidina tal como sedação, sonolência, e hipotensão, mas também um maior

efeito estimulante a nível do PFC e, portanto, uma maior eficácia terapêutica no tratamento da ADHD (106).

À semelhança da guanfacina, a clonidina demora, de uma maneira geral, cerca de 2 semanas até serem observados efeitos, podendo demorar um máximo de 4 semanas até o efeito completo ser notável. Este fármaco poderá também ser utilizado como co-adjuvante na terapêutica da ADHD em doentes que obtiveram apenas uma resposta parcial ao tratamento com psicoestimulantes onde não há a possibilidade de aumentar a dose (105,116).

A sedação e a diminuição da PA causados pela clonidina são efeitos dependentes de dose e poderão diminuir ao longo do tempo (117). De forma a contornar o seu efeito sedativo este fármaco poderá ser tomado à noite, como já foi referido. Adicionalmente, de forma a prevenir e reduzir o risco de hipotensão ortostática, é recomendado realizar uma titulação da dose de clonidina de forma gradual. Em formulações de libertação prolongada a dose de clonidina deverá ser aumentada 0,1 mg semanalmente, até um máximo de 0,4mg por dia. Em formulações de libertação imediata a titulação deverá ser feita de acordo com o peso do indivíduo: caso o doente apresente um peso inferior a 45 Kg a dose total, dividida em 2 a 3 tomas, deverá ser aumentada 0,05mg, a cada 3 dias, até uma dose máxima diária de 0,2 mg se o peso estiver entre 27-40,5 Kg, ou 0,3mg caso se encontre entre 40,5-45 Kg ; se o doente apresentar um peso superior a 45 Kg a dose deverá ser aumentada 0,1mg a cada 3 dias, dividida em 2 a 3 tomas, até uma dose máxima diária de 0,4mg (105).

Se se pretender a descontinuação da terapêutica ou diminuição da dose esta deverá ser reduzida em 0,1 mg a cada 7 dias, de maneira a reduzir o risco de hipertensão por efeito rebote. (117)

Até à data não conhecidas contraindicações absolutas para o uso de clonidina. No entanto doentes que apresentem algum grau de insuficiência renal ou que apresentem tendência para experienciar bradicardia ou hipotensão deverão monitorizados (105).

3.5. Atomoxetina

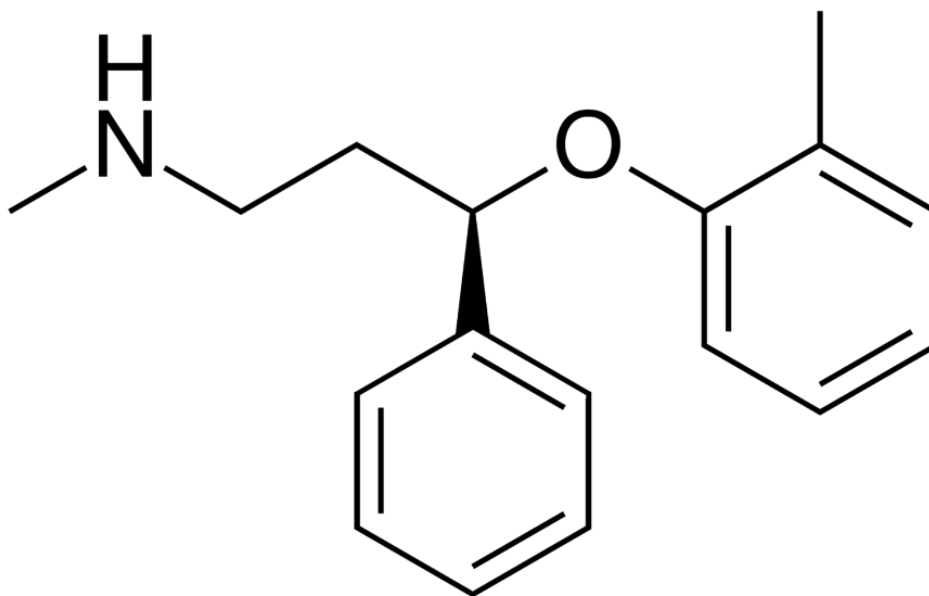


Figura 3.5.1: Estrutura química da atomoxetina.

A atomoxetina (ver Figura 3.5.1 acima) pertence à classe farmacoterapêutica de inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, e encontra-se aprovado em Portugal para o tratamento sintomático da ADHD em crianças e adultos a partir dos 6 anos, não sendo classificado como um medicamento psicotrópico pelo Infarmed (118).

Este fármaco atua por ligação aos NET localizados nos neurónios pré-sinápticos, com uma taxa de ocupação destes transportadores de cerca de 90%, inibindo a recaptação pela célula nervosa, produzindo um aumento da concentração de noradrenalina na fenda sináptica. Adicionalmente a atomoxetina apresenta afinidade para o transportador de serotonina (SERT), com uma taxa de ocupação de cerca de 85% (119).

Atualmente este fármaco encontra-se disponível em Portugal sob a forma de cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60, e 80 mg, e sob a forma de solução oral com concentração de 4 mg/mL. De uma forma geral, este fármaco é administrado em dose única. Caso o doente apresente um peso corporal inferior a 70 Kg a dose inicial de atomoxetina deverá igualar 0,5 mg/Kg por dia, devendo ser titulada de forma a atingir-se uma dose diária de manutenção de 1,2 mg/Kg. Esta titulação deverá ser feita após um mínimo de 3 dias. No entanto, de uma forma geral, o aumento de dose é realizado após uma semana de forma a evitar efeitos adversos. Caso o peso corporal do indivíduo seja superior a 70 Kg o doente deverá começar com uma dose inicial de 40 mg de atomoxetina, mantida até 7 dias antes de ser titulada até atingir uma dose diária de manutenção

de 80 mg. A dose diária administrada de atomoxetina não deverá ultrapassar 1,4 mg/Kg, ou 100 mg (120).

O efeito terapêutico da atomoxetina a nível dos sintomas da ADHD demora, de uma forma geral, cerca de 2 semanas até ser observável, demorando desde 4 até 6 semanas até se atingir um efeito clínico completo. Após a eficácia farmacoterapêutica máxima ser atingida, este fármaco apresenta um efeito de dimensão 0,6 a 0,7, no entanto, alguns doentes (até 40%) poderão responder de forma apenas parcial a este fármaco (121).

Fármacos não psicoestimulantes poderão ser utilizados como adjuvantes no tratamento da ADHD em indivíduo que apresentem apenas uma resposta parcial a um derivado da anfetamina com impossibilidade de aumentar a dose, devido a já se encontrar na dose máxima diária ou devido a um efeito indesejável que o impeça, ou em casos em que se manifestem sintomas de ADHD agravados de manhã, (uma vez que esta classe farmacoterapêutica apresenta menos efeitos terapêuticos nesta altura do dia). À semelhança dos agonistas adrenérgicos alfa, o uso de inibidores da recaptção de noradrenalina tal como a atomoxetina de forma co-adjuvante apresenta benefícios em contextos de comorbilidades tais como ansiedade e comportamentos agressivos.

A atomoxetina é uma das opções terapêuticas mais eficaz para doentes com ADHD e ansiedade comórbida. Neste cenário, em que seria necessário mudar para uma terapia à base de um fármaco não psicoestimulante, o uso de atomoxetina é preferível, uma vez que este fármaco apresenta um maior efeito a nível da redução dos sintomas da ansiedade, relativamente a outros não psicoestimulantes. É de notar, no entanto, que este fármaco não é tão eficaz a nível da redução dos sintomas desta comorbilidade comparativamente a inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou terapia cognitivo-comportamental. Adicionalmente, apesar de apresentar menos benefícios terapêuticos no tratamento da ADHD comparativamente a fármacos psicoestimulantes, o uso da atomoxetina em monoterapia demonstra ser eficaz na redução dos sintomas do distúrbio desafiador e de oposição em crianças com ADHD de forma comórbida (122,123).

A atomoxetina é absorvida rapidamente em crianças e adultos, sendo o t_{max} de apenas 1 a 2 horas. Este fármaco é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6), sofrendo um processo oxidativo de fase I, dando origem ao metabolito 4-hidroxi-atomoxetina (124,125). Posteriormente este metabolito sofre um processo de fase II de glucuronidação, e é subsequentemente excretado por via renal. De uma forma geral este metabolismo ocorre de forma comparável em crianças a partir dos 7 anos e adultos, uma vez que a CYP2D6 atinge capacidade metabólica adulta em crianças com idades compreendidas entre os 7 e 14 anos (126). No entanto, visto que a CYP2D6 apresenta vários polimorfismos associados, as propriedades farmacocinéticas da atomoxetina poderão apresentar-se distintas dependendo de o indivíduo apresentar características de metabolizador ultra-rápido, rápido, intermédio, ou lento. Em metabolizadores rápidos o $t_{1/2}$ da atomoxetina é de 5 horas, enquanto que, em metabolizadores lentos, este valor pode chegar até 21 horas, com uma concentração máxima até 5 vezes maior relativamente a metabolizadores rápidos (127).

De uma forma geral a atomoxetina é considerada como bem tolerada no tratamento crónico de ADHD em crianças e adolescentes. As reações adversas mais comuns associadas (1/10 indivíduos) ao uso deste fármaco incluem cefaleias (19%), dor abdominal (18%), efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos), redução de apetite (16%) com possível perda de peso, e aumento ligeiro da PA e frequência cardíaca (118). Outras reações adversas comuns incluem midríase, obstipação, e dermatite. A interrupção da terapêutica devido a estas reações é rara: apenas 0,2% para a dor abdominal e 0,1% para cefaleias (118,126). Efeitos indesejáveis como dor abdominal e diminuição de apetite, são, de uma forma geral, dependentes da dose, apresentando uma tendência para serem mitigados ao longo do tempo, com uma reversão após 6 a 9 semanas. É de notar, adicionalmente, que metabolizadores rápidos demonstram tolerância acrescida ao tratamento, uma vez que o fármaco é eliminado mais rapidamente comparativamente com metabolizadores lentos (128,129). De igual modo, os metabolizadores lentos são mais suscetíveis de experienciar efeitos indesejáveis associados ao uso de atomoxetina, apresentando assim uma probabilidade acrescida de intolerância à medicação (128,129).

Durante a realização de ensaios clínicos duplamente cegos, doentes com ADHD, (nomeadamente crianças e adolescentes) medicados com atomoxetina demonstraram com maior frequência comportamentos suicidas em comparação com o grupo placebo. Apesar de em algumas meta-análises não se ter verificado um aumento do risco de ideações ou tentativas

de suicídio, os doentes que se encontrem medicados com este fármaco deverão ser monitorizados relativamente a estes aspetos (121).

O uso da atomoxetina está contraindicado em combinação com inibidores da MAO, devendo apenas ser utilizada após um período de 2 semanas de interrupção destes fármacos. Adicionalmente o seu uso está contraindicado em doentes com glaucoma de ângulo fechado, devido a uma incidência acrescida de midríase; doentes com perturbações cardiovasculares (hipertensão arterial grave; angina de peito; cardiomiopatias; insuficiência cardíaca; ect); intervalo QT prolongado ou histórico familiar desta condição; ou histórico de eventos cerebrovasculares (aneurisma cerebral ou acidente vascular cerebral). Uma vez que a atomoxetina é metabolizada pela CYP2D6, a administração concomitante com inibidores deste complexo enzimático tal como antidepressivos, antipsicóticos, ou bloqueadores β adrenérgicos deverá ser acompanhada de uma redução de dose deste fármaco, uma vez que a sua concentração sanguínea poderá aumentar (105, 126).

3.6. Resumo da farmacoterapia atual

De uma forma geral, fármacos como o metilfenidato e lisdexanfetamina apresentam uma maior eficácia clínica no tratamento sintomático da ADHD, representando, na maioria dos casos, o tratamento de primeira linha deste distúrbio. De forma a melhorar a adesão ao tratamento existem atualmente diversas fórmulas no mercado com um efeito prolongado, de modo a ser necessária apenas uma toma única por dia. No entanto, na presença de um caso em que o doente apresente insónia, ansiedade grave, baixo peso, ou síndrome de Tourette, em que este tipo de medicação poderá não ser bem tolerada devido aos efeitos indesejáveis associados (apetite reduzido, distúrbios de sono, aumento da PA), ou quando o doente obtém apenas uma resposta parcial sem possibilidade de aumentar a dose, a terapia com derivados da anfetamina poderá ser desconsiderada em favor do uso de fármacos não psicoestimulantes. (105,115,130).

A atomoxetina, assim como formulações de libertação prolongada de guanfacina, em monoterapia ou em combinação com compostos derivados da anfetamina apresentam benefícios no tratamento da ADHD comórbida com distúrbio desafiador e de oposição (123,130,131,132). Na presença de ansiedade grave, a atomoxetina representa a melhor opção terapêutica para a redução dos sintomas desta comorbidade, apesar de não demonstrar a

mesma eficácia comparativamente a fármacos derivados da anfetamina na redução dos sintomas da ADHD (105,122). Apesar dos benefícios que este tipo de medicação poderá trazer para o tratamento da ADHD, uma patologia com elevada percentagem de comorbilidades, o facto que estes fármacos não apresentam a mesma eficácia clínica leva a que eles sejam muitas vezes desprezados em favor de medicamentos derivados da anfetamina. Existe, portanto, uma falta no mercado de um fármaco com eficácia terapêutica semelhante ou superior aos derivados da anfetamina no tratamento da ADHD, com efeitos adversos menos prevalentes e/ou com benefícios ou sem prejuízo para comorbilidades comuns neste distúrbio.

4. Novas abordagens farmacológicas na terapêutica da perturbação de hiperatividade com défice de atenção

4.1 Viloxazina

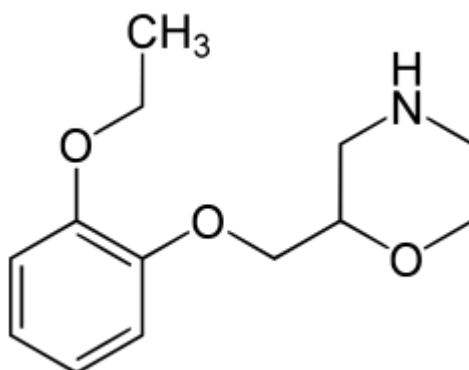


Figura 4.1.1: Estrutura química da viloxazina.

A viloxazina (ver Figura 4.1.1 acima) é um fármaco inibidor da recaptção de noradrenalina. O estereoisómero (S) apresenta uma atividade 10 vezes maior que o estereoisómero (R). Inicialmente desenvolvido como fármaco antidepressivo bicíclico de libertação imediata esta substância encontrou-se aprovada para o tratamento farmacológico da depressão e disponível no mercado europeu desde 1976, no entanto foi descontinuada em 2002 por razões comerciais (133).

Apesar disto em 2021 a viloxazina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América para o tratamento farmacológico da ADHD, encontrando-se atualmente autorizada neste país para o tratamento farmacológico deste distúrbio em crianças com idades iguais ou superiores a 6 anos. A viloxazina está disponível sob a forma de formulações de libertação prolongada com dosagens de 100, 200, 400, e 600 mg. É de notar, no entanto, que formulações com dosagens de 600 mg de viloxazina não demonstram maior eficácia clínica significativa no tratamento deste distúrbio relativamente a formulações contendo 400 mg deste fármaco, tendo sido adicionalmente responsáveis por maiores efeitos adversos (134,135).

De forma semelhante à atomoxetina, o mecanismo farmacológico da viloxazina consiste numa inibição da recaptção de noradrenalina pelo neurónio pré-sináptico, por ligação e consequente inibição do NET, o que provoca um aumento da concentração de noradrenalina na fenda sináptica, nomeadamente a nível da amígdala, do *nucleus accumbens* e do PFC. Consequentemente, este efeito leva a uma estimulação da comunicação interneuronal, a qual se encontra relacionada com a capacidade funcional de formular memória de trabalho, fundamental para o funcionamento normal do PFC, assim como a inibição de comportamentos menos apropriados. É de notar que este fármaco não provoca inibição da libertação de noradrenalina. Adicionalmente, visto que este transportador intracelular é também responsável pela remoção de dopamina na fenda sináptica, a viloxazina demonstra provocar um aumento dos níveis de dopamina no PFC, amígdala, e, de forma menos exacerbada, no *nucleus accumbens* (136).

A viloxazina apresenta ainda atividade moduladora da sensibilidade à serotonina, com aumento dos níveis de 5-hidroxitriptofano, o precursor imediato da serotonina (ou 5-hidroxitriptamina, 5-HT), podendo levar a um aumento da concentração extracelular deste neurotransmissor em cerca de 500% (137). Este fármaco apresenta atividade antagonista para o recetor 5-HT_{2B}, que se localiza em interneurónios GABAérgicos (que libertam GABA, ácido gama-aminobutírico), responsáveis pela moderação da capacidade funcional de neurónios serotoninérgicos. Através de um estudo com recurso a ratos, realizado por Cathala *et al* concluíram que o bloqueio destes recetores leva a uma diminuição da atividade inibitória destes interneurónios, levando consequentemente a uma ativação dos neurónios serotoninérgicos, o que resulta num aumento do efluxo basal de serotonina e a um aumento da concentração deste neurotransmissor no PFC, amígdala e *nucleus accumbens* (138).

Para além desta capacidade inibitória dos recetores 5-HT_{2B}, a viloxazina demonstra ainda atividade agonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Estes recetores encontram-se presentes nos interneurónios GABAérgicos e neurónios piramidais localizados no PFC, e nos neurónios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (VTA, do inglês *ventral tegmental area*), presentes no mesencéfalo e no tronco encefálico (139,140). O efeito terapêutico obtido pela estimulação dos recetores 5-HT_{2C} é dependente da região no encéfalo em que se dá a ativação destes recetores. No PFC, a administração de agonistas 5-HT_{2C} promove libertação de dopamina no *nucleus accumbens* (140). Adicionalmente, estudos pré-clínicos realizados por Chagraoui *et al.* e Whitestone *et al.*, demonstraram que a ação de agonistas seletivos 5-HT_{2C} provoca: um aumento da concentração de serotonina no córtex orbito-frontal, localizado no PFC e responsável pela tomada de decisões, através da avaliação e representação de recompensa associando estímulos como cheiros ou sabores, entre outras funções; um aumento da concentração de serotonina no córtex motor, responsável pelo planeamento e execução de movimentos; e um aumento do *turnover* de dopamina na região medial do córtex orbito-frontal (141,142). Alternativamente à ativação destes recetores, em neurónios dopaminérgicos da VTA a viloxazina resulta numa inibição da sua atividade, limitando a libertação de dopamina no *nucleus accumbens* e/ou no corpo estriado, não afetando de forma relevante a libertação deste neurotransmissor no PFC (143).

Devido à sua atividade ao nível de vias noradrenérgicas e serotoninérgicas a viloxazina deverá ser considerada um agente modulador de serotonina e noradrenalina. Este mecanismo de modulação da concentração e sensibilidade à serotonina, juntamente com o aumento de concentração extracelular de noradrenalina no PFC, servia anteriormente como base para a explicação da relevância clínica da viloxazina no tratamento farmacológico de distúrbios neuropsiquiátricos relacionados com a sinalização neuronal dependente de monoaminas, tal como a depressão. Em anos recentes a serotonina emergiu como um alvo terapêutico relevante para o tratamento farmacológico da ADHD, uma vez que, com recurso a modelos anatómicos de roedores, o uso de inibidores do SERT demonstrou ter um efeito atenuador na hiperatividade locomotora (144-146). Adicionalmente, fármacos com atividade antagonista dos recetores 5-HT_{2B} e agonista dos recetores 5-HT_{2C} demonstraram possuir implicações na atenuação da atividade locomotora em ensaios *in vivo* com recurso a ratos, sugerindo uma importância

indispensável da sinalização serotoninérgica na regulação e manutenção desta atividade (147-149).

Enquanto agonista, a viloxazina estimula respostas em células contendo recetores 5-HT_{2C}, com um EC₅₀ = 32 µM (EC₅₀ é definida como a concentração de fármaco necessária de modo a provocar metade da resposta máxima de uma determinada via fisiológica). Em células portadoras do recetor 5-HT_{2B}, este fármaco demonstrou inibir a ligação do neurotransmissor serotonina, com um valor de IC₅₀ = 27 µM (IC₅₀ é a concentração de fármaco necessário de modo a inibir uma via fisiológica em 50%), sendo estas concentrações consideradas clinicamente relevantes. É estimado, que para todas as doses administradas com exceção da menor dose (100 mg), a taxa de ocupação da viloxazina para estes recetores é superior a 80%, sendo a taxa de ocupação do NET por este fármaco superior a 90% (ver Tabela 4.1.1 abaixo) (137).

Tabela 4.1.1: Taxa de ocupação dos recetores alvo pela viloxazina calculada em função da dose administrada. Adaptado de: (137).

Dose (mg)	Taxa de ocupação do recetor (%)		
	NET	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
100	96,5	81,4	72,8
200	98,6	91,7	87,1
400	99,3	95,7	93,2
600	99,3	96,1	93,7

A viloxazina exibe ainda uma inibição de cerca de 52% de recetores 5-HT₇ a uma concentração de 100 µM (137). O bloqueio destes recetores resulta num efeito anti-depressivo (150). O fármaco demonstra uma capacidade de inibição do SERT relativamente baixa, e, como tal, ao contrário de outros fármacos com um mecanismo de ação semelhante, como por exemplo atomoxetina, o efeito a nível deste transportador apresenta pouca relevância clínica (IC₅₀=257 µM). É possível assim concluir que o efeito farmacológico a nível da sinalização serotoninérgica desta substância não deriva da diminuição da reabsorção de serotonina por ação

do SERT, mas sim do bloqueio e ativação dos recetores 5-HT2B e 5-HT2C, respetivamente. Como tal, tendo em conta que estes recetores se encontram envolvidos na regulação da atividade motora, o efeito atenuante a nível da hiperatividade pela viloxazina é alcançado por ação sobre estes recetores (137).

Comparativamente com outros inibidores de recaptção de noradrenalina, o perfil farmacológico da viloxazina indica uma capacidade de modulação da concentração extracelular de noradrenalina e serotonina distinta de outros fármacos desta classe farmacoterapêutica, tal como a atomoxetina e reboxetina, por exemplo. Estes fármacos apresentam uma constante de inibição equivalente a 3,4 e 8,2 nM, respetivamente (151,152). Por outro lado, em ensaios *in vivo*, a viloxazina demonstrou uma afinidade para o NET mais moderada em comparação com a estes fármacos, exibindo uma constante de inibição correspondente a 2300 nM, com um IC₅₀ para este transportador correspondente a 0,3 µM. É de notar que, apesar da atividade moduladora que viloxazina tem sobre os níveis de noradrenalina poder levar a um aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica (cerca de 570% na amígdala de roedores), um efeito geralmente associado a ansiedade aumentada em modelos animais, no cenário clínico a viloxazina exibe uma atividade ansiolítica (153,154). Esta atividade noradrenérgica mais reduzida encontra-se associada a um perfil de segurança mais favorável, nomeadamente a uma incidência reduzida de eventos cardiovasculares a longo prazo tal como PA ou frequência cardíaca aumentadas. Comparativamente, o uso de estimulantes do SNC e inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina tal como a atomoxetina e a reboxetina encontram-se associados a estes efeitos cardiovasculares indesejáveis, tanto em crianças como adultos (155,156,157).

Como referido acima, a viloxazina apresenta uma atividade praticamente ausente a nível da inibição da recaptção de serotonina, com uma constante de inibição superior a 10.000 nM, uma vez que apresenta um potencial de inibição do SERT desprezível (IC₅₀= 257 µM). Comparativamente, a atomoxetina e a reboxetina demonstram uma capacidade de inibição da recaptção de serotonina considerável, com uma constante de inibição correspondente a 390 e 1070 nM, respetivamente (137). Apesar disto, o mecanismo de ação da viloxazina envolvendo a inibição da ligação da serotonina aos recetores 5-HT2B e a ativação conjunta dos recetores 5-HT2C leva a que o aumento da concentração extracelular da serotonina (aproximadamente

500%) seja superior ao aumento provocado não só pela ação da atomoxetina, mas também pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (200-400%) (158,159). Adicionalmente, tendo em consideração o rácio entre a constante de dissociação (K_D) do SERT e do NET destes fármacos, é possível concluir que a viloxazina apresenta uma seletividade para o NET superior (K_D (SERT)/ K_D (NET)= 111) comparativamente à atomoxetina (K_D (SERT)/ K_D (NET)= 4), com uma afinidade desprezível para o DAT ($K_D > 100,000$ nM) (137).

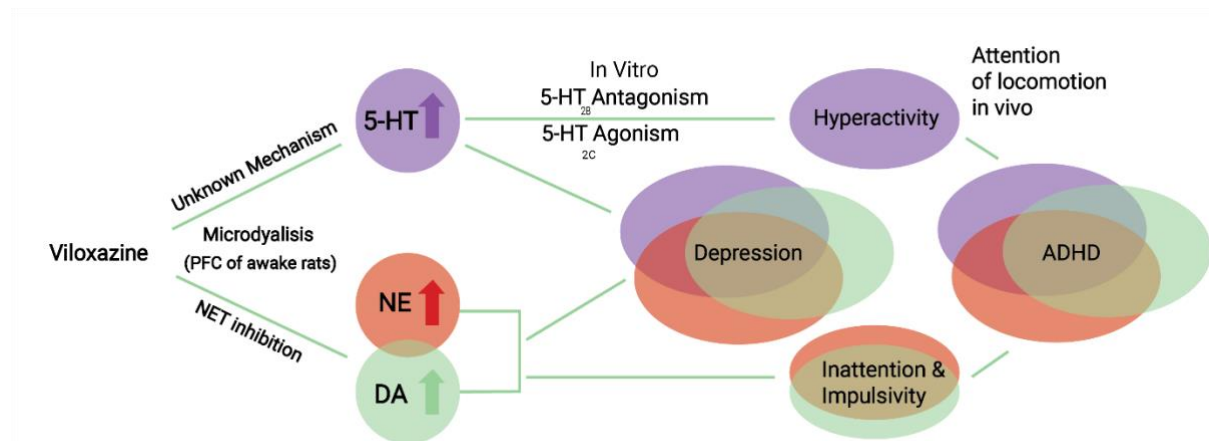


Figura 4.1.2: Mecanismo de ação da viloxazina. Por inibição do NET a viloxazina leva a um aumento das concentrações extracelulares de NE e DA, nomeadamente no PFC. Adicionalmente esta substância ativa apresenta atividade uma atividade antagonista dos recetores 5-HT_{2B} e agonista dos recetores 5-HT_{2C}, que resulta num aumento da concentração extracelular de 5-HT. Estes efeitos são a base para a relevância clínica da viloxazina no tratamento farmacológico de distúrbios neuropsiquiátricos, tal como a ADHDA e depressão. Adaptado de: (137).

A viloxazina encontra-se disponível sob a forma de cápsulas de libertação prolongada com dosagens de 100, 150 e 200 mg. Em crianças com idades compreendidas entre 6 a 17 anos a toma deste medicamento deverá ser feita de forma única, diariamente, por via oral. Em crianças com idade compreendida entre 6 a 11 anos a dose diária pediátrica recomendada de viloxazina encontra-se compreendida entre 100-400 mg, administrada por via oral. Em crianças com idade compreendida entre 12 a 17 anos a dose diária pediátrica recomendada de viloxazina encontra-se compreendida entre 200-400 mg, pela mesma via. De forma a realizar a titulação de dose, este fármaco deverá ser administrado na menor dose recomendada (100 mg caso de a criança ter uma idade compreendida entre 6 a 11 anos; ou 200 mg caso de criança ter uma idade compreendida entre 12 a 17 anos), sendo aumentada a dose em cerca de 100 mg a cada semana até que seja atingida a dose máxima diária de 400 mg. No tratamento sintomático de adultos

com viloxazina a dose diária recomendada deste fármaco encontra-se compreendida entre 200-600 mg, por via oral. De forma a realizar a titulação de dose, deverá ser administrado ao paciente a dose mínima recomendada de 200 mg de viloxazina, com um aumento de dose em cerca de 200 mg a cada semana, até que seja alcançada a dose máxima diária de 600 mg. Em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) é recomendada uma dose diária inicial de 100 mg, com um aumento gradual de dose de 50 a 100 mg por semana, até que seja alcançada uma dose máxima diária de 200 mg de viloxazina. Após ser alcançada a dose máxima diária considera-se que a viloxazina apresenta um efeito a nível da sintomatologia da ADHD com uma dimensão de 0,7, considerada expectável para um fármaco não estimulante (137,160).

Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao uso da viloxazina incluem: aumento ligeiro da PA e da frequência cardíaca, sonolência, redução de apetite e enxaquecas. As formulações deste fármaco incluem um aviso acerca de potencial risco acrescido de ideação suicida, no entanto a frequência deste efeito indesejável em ensaios clínicos apresentou um baixo valor estatístico. Contraindicações atualmente conhecidas para o uso deste fármaco incluem a toma desta substância ativa em concomitância com inibidores da MAO ou no espaço de duas semanas após a toma de inibidores da MAO (161).

De um modo geral, fármacos com potencial para uso abusivo pelo doente provocam um surgimento de picos fisiológicos dos níveis de dopamina no *nucleus accumbens*, levando a uma atividade aumentada da via estriatal direta, por ativação de recetores dopaminérgicos D1 e inibição simultânea da via indireta estriato-cortical por ativação de recetores dopaminérgicos D2 (162). A viloxazina não interage de forma direta com estes recetores. Adicionalmente, uma vez que este fármaco apresenta uma baixa afinidade para o DAT, o aumento dos níveis de dopamina no *nucleus accumbens* provocado pela viloxazina é relativamente ligeiro (aproximadamente 180% em ratos) (137). Como tal, o potencial de abuso expectável associado ao uso deste fármaco é de baixa relevância (136).

Apesar do mecanismo responsável pelo aumento da libertação e resposta à serotonina continuar relativamente desconhecido, a capacidade de modulação dos níveis de serotonina, noradrenalina e, em menor grau, dopamina, por inibição do NET, suportam a relevância clínica da viloxazina para o tratamento sintomatológico da ADHD, uma vez que é já bem estabelecido que a desregulação dos níveis de noradrenalina e dopamina é responsável pelos

sintomas de inatenção e incapacidade de tomada de decisões presentes em ADHD, e visto que os efeitos antagonistas e agonistas dos recetores 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}, respetivamente, se encontram implicados na regulação e atenuação da hiperatividade (ver Figura 4.1.2 acima) (148,149,163).

Através de estudos de imagiologia comparando indivíduos diagnosticados com ADHD com indivíduos neurotípicos, foi possível determinar anomalias sob a forma de padrões alterados a nível da anatomia e conectividade da rede neuronal funcional. Estas diferenças a nível da anatomia e conectividade entre regiões representam uma característica fisiopatológica da ADHD e implicam regiões anatómicas pertencentes à rede sensório-motora; à rede cerebral padrão, traduzindo-se numa maior dificuldade de supressão de atividade introspectiva em momentos de foco numa determinada tarefa ou objeto, levando a uma diminuição da atenção; e rede cíngulo-opercular, envolvida na direção do foco da atenção do indivíduo, (164,165). As interações entre estas redes funcionais são reguladas por impulsos nervosos com origem no tálamo e corpo estriado, sendo necessário um equilíbrio homeostático entre projeções provenientes do tronco encefálico de serotonina e dopamina para o funcionamento normal destas redes (166).

Como tal, a evidência para a importância, previamente desprezada, dos níveis de serotonina e o equilíbrio entre os níveis deste neurotransmissor e dopamina, ambos monoaminas, é reforçada. Como tal, fármacos inovadores com efeito modulador dos níveis de serotonina e capazes de regular a transmissão por catecolaminas poderão apresentar efeitos benéficos adicionais inalcançáveis com o uso de psicostimulantes, fármacos moduladores de noradrenalina, ou agonistas adrenérgicos α_2 , no contexto do tratamento sintomatológico da ADHD (137).

À semelhança de outros fármacos não estimulantes, a viloxazina pode demorar até cerca de 4 semanas a exercer o seu efeito terapêutico máximo (137). A ausência de ensaios clínicos comparando diretamente este fármaco com o metilfenidato e outros derivados da anfetamina dificultam a comparação da eficácia e tolerância deste fármaco. Um estudo *open-label* comparando a eficácia terapêutica deste fármaco (100 mg/dia a 600 mg/dia) com a da atomoxetina (25 mg/dia a 100 mg/dia), em crianças e adultos, concluiu que a viloxazina, em forma de libertação prolongada, apresentava um efeito terapêutico mais rápido, com maiores

benefícios terapêuticos, e uma maior tolerabilidade que a atomoxetina (167). Por outro lado, uma meta-análise focada na eficácia do metilfenidato em crianças e adolescentes reportou uma diminuição média de sintomas ADHD-RS-IV de 9,6 (168), enquanto uma outra meta-análise, com resultados obtidos em 87 ensaios clínicos, comparando fármacos psicoestimulantes e não estimulantes, demonstrou uma redução média da intensidade dos sintomas ADHD-RS-5 em 5,47 pela viloxazina (169). Como tal, a eficácia deste fármaco na atenuação dos sintomas da ADHD aparenta ser inferior, comparativamente ao metilfenidato. No entanto, a realização de ensaios comparando estes dois fármacos diretamente permanece necessária.

4.2. Serdexmetilfenidato/dexmetilfenidato

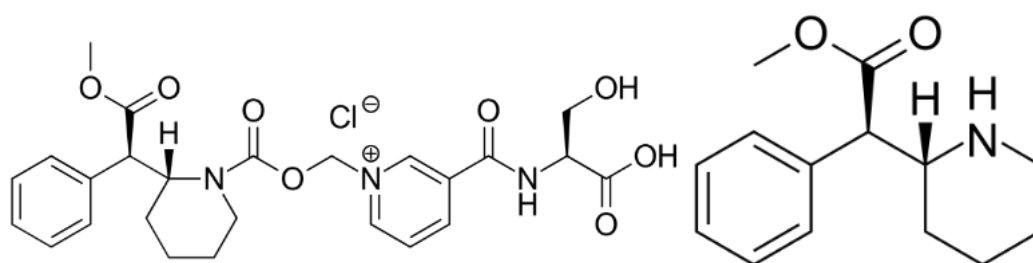


Figura 4.2.1: Estruturas químicas do serdexmetilfenidato (esquerda) e dexmetilfenidato (direita).

Tal como já foi estabelecido, o metilfenidato representa atualmente a substância ativa mais frequentemente prescrita no tratamento sintomático da ADHD, devido à sua eficácia. Formulações de libertação prolongada de metilfenidato atualmente aprovadas apresentam diferentes tempos de início e duração de efeito, resultantes de características específicas do medicamento, tal como o mecanismo de libertação de fármaco e a proporção entre componentes de libertação imediata e de libertação prolongada. Apesar de já estarem disponíveis no mercado diversas produtos com efeito prolongado de toma única diária com este princípio ativo, *feedback* proveniente de pais e cuidadores revelam algumas inconsistências na atenuação dos sintomas deste distúrbio, nomeadamente relativamente ao tempo necessário para o fármaco iniciar o seu efeito terapêutico e à duração do efeito. Apesar das formulações existentes demonstrarem um efeito satisfatório na redução dos sintomas da ADHD em crianças e adolescentes durante o horário escolar, por vezes este efeito não se prolonga para além deste horário apesar de tal ser pretendido, de forma a melhorar não só a qualidade de vida das crianças com este distúrbio, mas também dos pais e/ou cuidadores (170,171). Como resultado, é

frequente a prescrição de múltiplas doses diárias de formulações consistidas por psicoestimulantes de libertação prolongada, ou, alternativamente, formulações de libertação prolongada prescritas conjuntamente com psicoestimulantes de libertação imediata (172,173). Como tal, existe a necessidade para um tratamento farmacológico que exiba um efeito terapêutico rápido, atenuando os sintomas da ADHD 30 minutos após a sua administração, e com um efeito consistente e prolongado, até cerca de 13 horas.

A associação de serdexmetilfenidato (SDX), um pró-fármaco cujo metabolito ativo é o dexmetilfenidato (d-MPH), com dexmetilfenidato (ver Figura 4.2.1 acima), numa proporção de 70%-30% foi aprovada em 2021 pela FDA para o tratamento sintomatológico da ADHD em indivíduos com idade a partir dos 6 anos e representa um novo tratamento farmacológico de toma única diária por via oral. Após a sua administração ao início do dia, os sintomas de ADHD matinais são tratados precocemente pela fração de d-MPH, convertido principalmente no fígado em acetato de d- α -fenil-piperidina (ácido ritalínico), enquanto os sintomas mais tardios presentes durante a tarde e no final do dia são controlados pela porção de SDX, convertida ao longo do dia em d-MPH no trato intestinal inferior (174).

De forma a determinar a eficácia desta associação na redução dos sintomas da ADHD, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlados por placebo, que recrutou 155 indivíduos, com idades compreendidas entre 6 a 12 anos. De forma a participar neste estudo todos estes indivíduos foram submetidos a uma avaliação clínica, de acordo com os critérios DSM-5 necessários para um diagnóstico primário de ADHD, confirmado pela *Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents*. Simultaneamente os pacientes tinham de exibir uma pontuação igual ou superior a 3 na escala de severidade *Clinical Global Impressions-Severity scale* (CGI-S), uma escala de 7 pontos utilizada para avaliar clinicamente a severidade de um distúrbio e/ou doença, e uma pontuação total de 28 na escala ADHD-RS-5 no dia 0. Sujeitos diagnosticados com outros distúrbios do SNC ou ideação suicida ou histórico de tentativa de suicídio foram excluídos deste estudo. Este ensaio incluiu uma fase de otimização de dose *open label* com a duração de 21 dias, em que, na primeira semana, foi administrado aos doentes 39,2/7,8 mg de SDX/d-MPH diariamente. Durante as 2 semanas seguintes esta dose foi titulada, até se atingir um valor de dose ideal de 26,1/5,2 mg em 5 indivíduos e 52,3/10,4 mg em 76 pacientes, enquanto os restantes pacientes continuaram

com a dose de 39,2/7,8 mg. Este ajuste de dose foi realizado de acordo com a opinião do investigador relativamente à tolerabilidade e eficácia, com base em entrevistas realizadas aos pacientes ou cuidador dos mesmos, e dados de segurança/tolerabilidade no final da primeira e segunda semanas da fase de otimização da dose. No final desta fase, de forma a prosseguir para a fase de tratamento duplamente cego e randomizado, os participantes teriam de apresentar uma redução de $\geq 30\%$ na pontuação na escala ADHD-RS-5, avaliada nos dias 7, 14 e 21 desta fase, comparativamente ao dia 0, e uma pontuação administrada pelo clínico de 1 (muito melhorado) ou 2 (melhorado) na escala CGI-I utilizada para detetar e avaliar melhorias na sintomatologia do distúrbio. Na terceira semana, após titulação sucessiva até se atingir a dose ideal para os vários pacientes, foi administrado diariamente aos mesmos SDX/d-MPH nas doses respetivas de 26,1/5,2 mg; 39,2/7,8 mg; e 52,3/10,4 mg, ou placebo numa dose molar correspondente a 20, 30 e 40 mg de d-MPH respetivamente (175). No último dia da fase de otimização da dose (dia 21 do ensaio), após um período de *washout-out* de dois dias, foi administrada aos participantes a última dose de SDX/d-MPH de forma *open-label*, em que, antes da administração, foram obtidos os valores da escala combinada Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, Pelham-*Combined* (SKAMP-C) (175). A escala SKAMP-C é destinada à avaliação de manifestações de ADHD em contexto de sala de aula, e integra 13 itens avaliados por um observador treinado, normalmente um professor ou investigador, numa escala de 0 (nenhum impedimento) a 6 (impedimento máximo). Estes itens encontram-se distribuídos em dois domínios principais: atenção e comportamento. O primeiro domínio avalia a capacidade do indivíduo afetado em manter a concentração, completar tarefas atribuídas, e interagir com outros indivíduos e professores. O segundo domínio foca-se na regulação de comportamento disruptivo, atividade motora e hiperatividade na sala de aula. (176).

Dos 155 indivíduos participantes na fase de otimização da dose, 150 continuaram para fase de tratamento duplamente cego, randomizado, e controlado por placebo, em que nem o participante, investigador, e promotor tinham conhecimento do tratamento administrado. Entre os 5 pacientes que descontinuaram o ensaio, 4 destas desistências ocorreram devido ao surgimento de reações adversas relacionados com o tratamento, sendo a restante causada por incumprimento dos critérios de randomização. Os participantes elegíveis para a fase de tratamento foram randomizados numa escala 1:1, de forma a receber a dose otimizada de SDX/d-MPH ou placebo durante 7 dias. O tratamento atribuído a cada participante foi administrado em casa, uma vez ao dia, durante a manhã, desde o dia 22 até ao dia 27 do estudo.

A dose final do tratamento foi administrada no sétimo dia da fase de tratamento (dia 28 do ensaio) pelos funcionários responsáveis pelo decorrer do estudo no estabelecimento onde originalmente decorria o ensaio. Três dias após a administração final de SDX/d-MPH (dia 31 do ensaio), os participantes foram submetidos a uma visita de *follow-up* de forma a avaliar parâmetros de segurança do fármaco (175).

Tabela 4.2.1: Resultados obtidos através da escala SKAMP-C para cada grupo no ensaio clínico. Adaptado de: (175).

SKAMP-C	SDX/d-MPH (n=74)	Placebo (n=76)	Diferença entre tratamentos (SDX/d-MPH – Placebo)
Dia 21: pré-administração	17,9	17,9	
Dia 28: pré-administração	17,0	14,8	
Dia 21: Mudança após administração, média ajustada	-4,87	0,54	-5,41
Intervalo de confiança de 95%	(-6,08; -3,66)	(-0,83; 1,91)	(-7,10; -3,71)
<i>p</i>			<0,001
Dia 28: Mudança após administração, média ajustada	-3,13	4,13	-7,27
Intervalo de confiança de 95%	(-4,34; -1,93)	(2,74; 5,53)	(-9,00; -5,53)
<i>p</i>			<0,001

O facto de ambos os grupos apresentarem valores de SKAMP-C muito próximos (17,9) no último dia da fase de otimização da dose (dia 21), indica a presença de sintomatologia de intensidade semelhante entre estes (ver Tabela 4.2.1 acima). Adicionalmente, é possível observar que, antes da administração da dose no último dia da fase de tratamento, a intensidade, em média, da sintomatologia do grupo tratado com SDX/d-MPH (17,0) era superior relativamente ao grupo placebo (14,8) (ver Tabela 4.2.1 acima). Este efeito *rebound* é uma observação relativamente comum em ensaios relacionados com psicoestimulantes (177-179). Através destes resultados é possível observar que o SDX/d-MPH levou a uma redução média significativa da intensidade dos sintomas no grupo medicado com este fármaco (-4,87). Comparativamente, o grupo tratado com placebo demonstrou um ligeiro agravamento dos sintomas (0,54) (ver Tabela 4.2.1 acima). Em ambos os dias 21 e 28, a pontuação na escala

SKAMP-C dos vários participantes foi realizada 0,5, 1, 2, 4, 8, 10, 12 e 13 horas após a administração da dose. Tendo como *baseline* os valores SKAMP-C no dia 21, pré-administração da dose, foi registado um valor significativo de efeito terapêutico do SDX/d-MPH, comparativamente com o placebo, com início 1 hora após a administração da dose, persistindo até 10 horas após esta administração. Devido às diferenças observadas entre os grupos relativamente à escala de SKAMP-C no último dia da fase de tratamento (dia 28) antes da administração da dose, foi realizada uma análise *post-hoc* com recurso à pontuação SKAMP-C registada no dia 28 pré-administração da dose como *baseline* de forma a melhor controlar o efeito desta diferença observada nos resultados obtidos. Nesta análise foi possível detetar diferenças estatisticamente significativas de efeito terapêutico entre os dois grupos desde 0,5 horas até 13 horas após administração da dose (180).

De forma a avaliar mais eficazmente as melhorias relativas à sintomatologia nos pacientes, tal como já foi referido, foi avaliada adicionalmente a intensidade dos sintomas da ADHD dos participantes, durante a fase de otimização da dose, com recurso à escala ADHD-RS-5. Esta avaliação foi realizada de forma semanal, no dia 0, dia 7, 14 e 21 (ver Tabela 4.2.2 abaixo) (175).

Tabela 4.2.2: Comparação da pontuação média na escala ADHD-RS-5, obtida nos dias 0, 7, 14, e 21 para os participantes, durante a fase de otimização dose *open-label* do ensaio clínico. Adaptado de: (175).

	Pontuação ADHD-RS-5 média	Diferença média relativamente à <i>baseline</i>
Geral		
<i>Baseline</i> (dia 0)	41,8	
Dia 7	22,1	-19,6
Dia 14	18,9	-22,8
Dia 21	16,2	-25,6
Inatenção		
<i>Baseline</i> (dia 0)	21,7	
Dia 7	11,3	-10,4
Dia 14	10,1	-11,6
Dia 21	8,6	-13,1
Hiperatividade/Impulsividade		
<i>Baseline</i> (dia 0)	20,0	

Dia 7	10,8	-9,2
Dia 14	8,8	-11,2
Dia 21	7,6	-12,5

Como já foi referido, para que um paciente fosse considerado responsivo ao tratamento e prosseguir para a fase de tratamento neste estudo, o paciente teria de apresentar uma redução igual ou superior a 30% na escala ADHD-RS-5. No entanto, numa análise *post-hoc*, foi ainda considerado um valor de redução desde a *baseline* de 50% (180). Apesar do valor de 30% de redução de sintomatologia ser mais utilizado tradicionalmente para avaliar a resposta do paciente, o valor de 50% apresenta maior significado clínico (181,182). Nesta análise, para este mesmo objetivo, foi simultaneamente utilizado o sistema de pontuação Conners 3-P, avaliado para cada paciente no dia 0 e a cada semana durante a fase de otimização de dose e de tratamento (180).

Através desta análise *post-hoc* concluiu-se que, no final da fase de de otimização da dose, no dia 21, 99.3% de todos os pacientes demonstraram uma resposta igual ou superior a 30%, e 77.3% demonstraram uma resposta igual ou superior a 50%. No 7º dia, 22.4% dos 76 indivíduos cuja dose foi posteriormente otimizada para 52,3/10,4 mg demonstraram uma resposta $\geq 50\%$, sendo que esta percentagem aumentou para 72,4% no dia 21, após otimização da dose. Relativamente aos 69 indivíduos que mantiveram a dose diária de 39,2/7,8 mg, 72.5% desta população exibiu uma resposta $\geq 50\%$ no dia 7º dia, subindo para 81,2% no dia 21. Por outro lado, dos 5 indivíduos cuja dose foi titulada para 26,1/5,2 mg, 80% destes mantiveram uma resposta $\geq 50\%$ durante toda a duração da fase de otimização da dose. Durante a fase de otimização da dose foram detetadas, em todos os dias de visita (dia 7, 14 e 21), melhorias significativas na escala Conners 3-P em todas as categorias de avaliação (inatenção, hiperatividade/impulsividade, problemas de aprendizagem, e oposição/agressividade, relacionamento social, e função executiva) (180).

Não foram registadas reações adversas graves. Durante a fase de otimização da dose cerca de 67,1% dos participantes reportaram pelo menos um efeito indesejável, classificados na sua maioria como ligeiros (56,8%) e moderados (29,7%). Entre estes, os efeitos indesejáveis mais

frequentes incluíram: redução de apetite (24,5%), insónia (15,5%), labilidade emocional (11,6%), dor abdominal superior (9,7%), dor de cabeça (7,7%) e irritabilidade (7,7%) (175).

Como já foi referido anteriormente, 4 participantes descontinuaram o tratamento devido ao desenvolvimento de reações adversas relacionados com o tratamento, durante a fase de otimização de dose. Estas reações incluíram: insónia e dor abdominal superior; insónia grave, broncoespasmos, dor abdominal, tonturas, lacrimejamento, secura bucal, e expressão emocional reduzida; dor de cabeça; *headbanging* e labilidade emocional, para cada participante desistente respetivamente. Por outro lado, as reações adversas registadas durante a fase de tratamento foram distintas (ver Tabela 4.2.3 abaixo) (175).

Tabela 4.2.3: Reações adversas medicamentosas (incidência >2%) durante a fase de tratamento no grupo administrado com SDX/d-MPH comparativamente ao grupo placebo. Adaptado de: (175).

Reações adversas	SDX/d-MPH (n=74)	Placebo (n=76)
	23 (31,1%)	11 (14,5%)
Dor de cabeça	4 (5,4%)	1 (1,3%)
Dor abdominal superior	3 (4,1%)	1 (1,3%)
Insónia	2 (2,7%)	1 (1,3%)
Faringite	2 (2,7%)	0

Este estudo demonstrou que, de um modo geral, o tratamento com SDX/d-MPH foi bem tolerado. A introdução do pró-fármaco SDX não levou ao desenvolvimento de reações adversas novas ou incomuns que não se encontrem já na literatura de medicamentos contendo metilfenidato (175). Uma maioria das reações adversas medicamentosas reportadas durante este ensaio, nomeadamente a redução de apetite, insónias e alterações de humor, encontram-se em conformidade com o que é expectável de um fármaco derivado da anfetamina. Adicionalmente, a incidência das mesmas revelou-se reduzida durante a subsequente fase de tratamento duplamente-cego e randomizado. Esta observação é consistente com outros estudos realizados com compostos derivados da anfetamina como alvo de estudo, em que os efeitos adversos

reportados demonstram uma maior incidência no início do ensaio, durante a fase de titulação inicial, sendo estes menos comuns após otimização da dose durante a fase de tratamento duplamente cego (89, 178, 183, 184, 185). Este estudo apresenta limitações, nomeadamente o período de tempo relativamente curto da fase de tratamento, apesar de ser consistente com outros estudos semelhantes, e a exclusão de crianças com comorbilidades, o que poderá limitar a credibilidade e a generalização dos resultados obtidos (186,187). Apesar disto, é de notar que a segurança e eficácia desta associação a longo prazo em crianças com ADHD foi já demonstrada num ensaio *open-label* com a duração de 12 meses (188).

Apesar destas limitações foi possível com este ensaio demonstrar a eficácia do SDX/d-MPH no tratamento na redução dos sintomas de ADHD comparativamente a placebo em crianças com idades compreendidas entre os 6 a 12 anos, com um efeito terapêutico de início rápido, cerca de 30 minutos após administração da dose, e com duração prolongada, até 13 horas após a administração da dose. Esta associação é bem tolerada nesta população, com um perfil de segurança semelhante a outros fármacos psicoestimulantes. Atualmente o único fármaco disponível contendo esta associação é o *Azstarys*®, aprovado apenas nos Estados Unidos pela FDA. Este medicamento encontra-se disponível sob a forma de cápsulas com as seguintes dosagens: 26,1 mg SDX + 5,2 mg d-MPH; 39,2 mg SDX + 7,8 mg d-MPH; e 52,3 mg SDX + 10,4 mg d-MPH (189).

4.3. Centanafadina

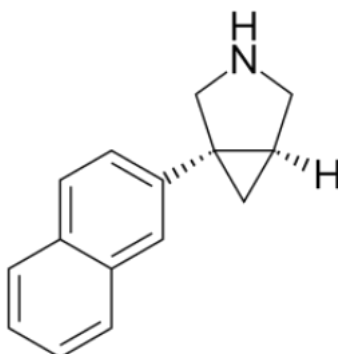


Figura 4.3.1: Estrutura química da centanafadina.

O efeito da atividade moduladora da dopamina e da noradrenalina a nível do controlo da ADHD é bem conhecido, contribuindo para o normal funcionamento do PFC, atenuação de hiperatividade, comportamentos impulsivos e inatenção. Neste contexto, a maioria dos fármacos atualmente utilizados para o controlo deste distúrbio atua em pelo menos um destes eixos, seja por inibição do DAT, no caso do metilfenidato e outros derivados da anfetamina, inibição do NET, como a atomoxetina, ou mimetização do efeito da noradrenalina a nível da comunicação interneuronal, no caso da guanfacina e da clonidina. Os psicoestimulantes são frequentemente prescritos como tratamento de primeira linha na ADHD, e apesar de serem atualmente o grupo farmacoterapêutico com maior eficácia no seu controlo, há vários fatores que podem limitar o seu uso em alguns indivíduos; a presença de comorbilidades no paciente, tais como ansiedade grave, insónia, ou síndrome de Tourette; efeitos adversos como supressão de apetite, insónia, e alterações de humor, por exemplo; e o seu potencial de abuso (190). Por outro lado, fármacos não psicoestimulantes utilizados para o tratamento deste distúrbio apresentam, de um modo geral, uma eficácia terapêutica significativamente menor, necessitando, adicionalmente, de 2 a 4 semanas para exercer o seu efeito farmacoterapêutico máximo (111,115,120). Recentemente a serotonina emergiu como um alvo terapêutico de interesse para o tratamento farmacológico da ADHD, devido à sua atual associação a processos neuropsicológicos e comportamentos relevantes para este distúrbio, nomeadamente a atenuação da hiperatividade locomotora, impulsividade, função executiva, atenção e regulação emocional (145,146).

A centanafadina (ver Figura 4.3.1 acima) é um fármaco inibidor da recaptção de noradrenalina, dopamina, e serotonina, atualmente em desenvolvimento para o tratamento de ADHD em crianças, adolescentes e adultos, considerado um “estimulante sem características estimulantes” (191,192). Através da realização de ensaios clínicos de fase 3 foi já possível demonstrar a sua eficácia, segurança, e tolerabilidade em adultos, através da administração diária de comprimidos de libertação modificada de 200 ou 400 mg de centanafadina. O fármaco levou a uma melhoria significativa da pontuação na escala *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale*, utilizada para medir e avaliar a intensidade dos sintomas dos participantes de idade adulta (193).

De forma a avaliar a eficácia terapêutica, perfil de segurança e tolerabilidade desta substância ativa em adolescentes, um ensaio clínico, por Ward *et al.*, foi realizado com participantes pertencentes a esta faixa etária. Este ensaio foi composto por um período de *screening* de ≤ 4 semanas, uma fase de tratamento duplamente cego, randomizado, e controlado por placebo, com a duração de 6 semanas, e um período de *follow-up* de 7 (+2) dias (194). Os participantes elegíveis para participar neste ensaio incluíram adolescentes com idades compreendidas entre 13 a 17 anos, diagnosticados com ADHD de acordo com os critérios apresentados no DSM-5 (2,194). De forma a serem elegíveis, os pacientes tinham ainda de apresentar uma pontuação ≥ 4 (impedimento moderado) na escala de severidade CGI-S e uma pontuação total ≥ 28 na escala ADHD-RS-5 (194-196). Caso o participante estivesse a tomar medicação para a ADHD, este teria de ser sujeito a um período de *washout* de duração compreendida entre 7 a 28 dias. Os indivíduos foram excluídos de participar neste ensaio caso apresentassem diagnóstico das seguintes comorbidades: síndrome de Tourette, distúrbio de pânico, psicose, distúrbio de conduta, perturbação de stress pós-traumático, distúrbio de espectro autista, anorexia, bulimia, distúrbio bipolar; distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio desafiador e de oposição (permitido apenas se não fosse o foco primário do tratamento), distúrbio da compulsão alimentar periódica; distúrbio obsessivo-compulsivo (permitido apenas se não fosse o foco primário do tratamento) e depressão. Adicionalmente, indivíduos que não demonstraram anteriormente resposta a 2 classes farmacoterapêuticas de tratamento para ADHD foram também excluídos (193). A exclusão de comorbidades e confirmação de diagnóstico foi realizada com recurso à *Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents* (MINI-KID), uma entrevista estruturada para o diagnóstico de distúrbios psiquiátricos DSM-IV e ICD-10 em crianças e adolescentes (197).

A centanafadina foi administrada sobre a forma de cápsulas de libertação prolongada de toma única diária, com uma dose diária total equivalente a 164,4 mg ou 328,8 mg. Foram administradas diariamente a cada grupo duas cápsulas: o grupo medicado com centanafadina 164,4 mg recebeu uma cápsula com uma dosagem de 164,4 mg de centanafadina e uma cápsula de placebo, o grupo medicado com centanafadina 328,8 mg recebeu duas cápsulas de centanafadina com uma dosagem de 164,4 mg cada, e o grupo placebo recebeu duas cápsulas de placebo. É de notar que não foi realizado um período de titulação inicial durante este ensaio (194).

De modo a avaliar a eficácia terapêutica do fármaco, a finalidade primária deste estudo foi definida como a observação de uma diminuição desde a *baseline* da intensidade dos sintomas de acordo com a ADHD-RS-5 até à última semana. De forma a avaliar a sintomatologia realizou-se várias entrevistas com um progenitor, cuidador ou guardião legal do participante que vivesse com o mesmo. Outras finalidades secundárias definidas de forma a medir a eficiência terapêutica deste fármaco incluíram a deteção de alterações na CGI-S–ADHD, assim como dos T-Scores da escala curta Conners 3-P, nomeadamente nas categorias de inatenção, hiperatividade/impulsividade, oposição/agressividade, e função executiva, desde a *baseline* até à sexta semana da fase de tratamento (ver Tabela 4.3.1 abaixo) (67, 198).

Cerca de 459 participantes foram randomizados numa proporção 1:1:1 de forma a receberem tratamento com centanafadina 164,4 mg (n=155 mg), centanafadina 328,8 mg (n=155), ou placebo (n=149). Uma vez que esta fase de tratamento era duplamente cega, nem o participante, nem os investigadores, nem os promotores do estudo tinham conhecimento do tratamento atribuído a cada participante. Cerca de 371 (80,8%) participantes completaram o ensaio clínico. Dos 88 participantes que descontinuaram o tratamento administrado, 19 (4,1%) fizeram-no devido a decisão do progenitor/cuidador/guardião legal, 17 (3,7%) devido ao desenvolvimento de reações adversas, e os restantes 17 participantes foram perdidos em *follow-up* (194).

Tabela 4.3.1: Intensidade média dos sintomas *baseline* dos diferentes grupos. Adaptado de: (194).

	Centanafadina 164,4 mg (n=155)	Centanafadina 328,8 mg (n=155)	Placebo (n=149)
ADHD-RS-5	37,7	37,8	37,0
CGI-S	4,5	4,5	4,4
T-Scores da escala curta Conners 3-P			
Inatenção	80,1	81,5	82,2
Hiperatividade/impulsividade	78,9	80,8	79,8
Oposição/agressividade	59,9	60,0	57,8
Função executiva	74,1	74,4	74,5

Tabela 4.3.2: Alterações da intensidade da sintomatologia, em média, desde a *baseline*, para cada grupo distinto a cada semana. Adaptado de: (194).

Alterações na pontuação ADHD-RS-5 desde a <i>baseline</i>	Centanafadina 164,4 mg	Centanafadina 328,8 mg	Placebo
1ª semana	-6,78 (n=144) p=0,1998	-10,96 (n=145) p=0,0010	-7,94 (n=145)
2ª Semana	-9,97 (n=132) p=0,7358	-12,81 (n=137) p=0,0163	-10,32 (n=129)
3ª Semana	-12,02 (n=134) p=0,8679	-15,71 (n=134) p=0,0010	-11,82 (n=133)
4ª Semana	-13,85 (n=125) p=0,1929	-17,06 (n=122) p=0,0001	-12,25 (n=131)
5ª Semana	-14,16 (n=125) p=0,6053	-17,54 (n=125) p=0,0014	-13,52 (n=126)
6ª Semana	-15,45 (n=123) p=0,3016	-18,50 (n=123) p=0,0006	-14,15 (n=127)
Alterações na pontuação CGI-S-ADHD desde a <i>baseline</i>			
1ª semana	-0,39 (n=144) p=0,1472	-0,71 (n=146) p=0,0085	-0,50 (n=145)
2ª Semana	-0,61 (n=132) p=0,6345	-0,93 (n=137) p=0,0041	-0,66 (n=129)
3ª Semana	-0,83 (n=134) p=0,8449	-1,17 (n=134) p=0,0008	-0,8 (n=133)
4ª Semana	-1,02 (n=125) p=0,2288	-1,28 (n=122) p=0,0006	-0,89 (n=132)
5ª Semana	-1,07 (n=125) p=0,5234	-1,36 (n=125) p=0,0025	-0,99 (n=126)
6ª Semana	-1,15 (n=122) p=0,4493	-1,42 (n=123) p=0,0038	-1,06 (n=127)

De acordo com as escalas ADHD-RS-5 e CGI-S-ADHD, a intensidade dos sintomas *baseline* demonstrou-se bastante semelhante entre os diferentes grupos. Para os grupos medicados com

centanafadina 164,4 mg, centanafadina 328,8 mg e placebo é possível observar que as mudanças desde a *baseline* na intensidade dos sintomas, de acordo com a pontuação obtida na escala ADHD-RS-5, foram de -15,45, -18,50 e -14,15 na 6ª semana, respetivamente (ver Tabela 4.3.2 acima). É de notar, no entanto, que devido ao valor de p obtido nos diferentes grupos, a diferença entre a pontuação ADHD-RS-5 total comparativamente ao grupo placebo nesta semana é considerada apenas estatisticamente significativa para a centanafadina 328,8 mg ($p = 0.0006$), com um efeito distinto do placebo notável desde a primeira semana, ($p = 0.001$), sendo esta diferença considerada não estatisticamente significativa para a centanafadina 164,4 mg, nesta semana ($p = 0.3016$) (ver Tabela 4.3.2 acima) (194).

Os participantes medicados com centanafadina 164,4 mg demonstraram melhorias significativas desde a *baseline*, comparativamente com o grupo placebo, apenas no domínio de inatenção da ADHD-RS-5 na 4ª semana ($p=0.0492$), e no domínio de hiperatividade/impulsividade desta escala na 1ª semana ($p= 0.0054$), não demonstrando outras diferenças estatisticamente significativas. Por outro lado, a centanafadina 328,8 mg demonstrou atenuar de forma significativa a intensidade dos sintomas de inatenção comparativamente ao placebo desde a 1ª semana, com uma diferença média de -2,07 entre estes grupos, até à última semana, com uma diferença média de -2,74. De forma a melhor avaliar a eficácia terapêutica deste fármaco foi adicionalmente registada, na 6ª semana da fase de tratamento, a percentagem de indivíduos de cada grupo que exibiu uma diminuição $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ e $\geq 50\%$ desde a *baseline* dos sintomas registados na escala ADHD-RS-5 (ver Tabela 4.3.3 abaixo) (194).

Tabela 4.3.3: Percentagem de participantes responsivos ao tratamento, de acordo com uma redução de $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, e $\geq 50\%$ de sintomas ADHD-RS-5 na 6ª semana relativamente à *baseline*. Adaptado de: (194).

Redução de ADHD-RS-5	Centanafadina 164,4 mg	Centanafadina 328,8 mg	Placebo
$\geq 30\%$	56,0 %	69,1%	50,3%
$\geq 40\%$	42,0%	57,7%	42,1%
$\geq 50\%$	34,0%	47,0%	34,5%

Comparativamente ao grupo placebo, o grupo medicado com centanafadina 328.8 mg exibiu uma percentagem mais significativa de indivíduos com melhorias $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ e $\geq 50\%$ de sintomatologia ADHD-RS-5 (ver Tabela 4.3.3 acima). Esta tendência também se verificou para a pontuação obtida para a escala CGI-I-ADHD, em que uma maior percentagem de participantes medicados com centanafadina 328,8 mg (50%) demonstraram um CGI-I-ADHD de 1 (muita melhoria) ou 2 (melhoria) relativamente ao grupo placebo (34,5%) (194).

Relativamente à escala CGI-S-ADHD, foi possível observar melhorias desde a *baseline* a partir da 1ª semana, com alterações de -0,39, -0,71, e -0,5, nos grupos medicados com centanafadina 164,4 mg, centanafadina 328,8 mg, e placebo, respetivamente. Na 6ª semana as melhorias na sintomatologia nesta escala foram ainda mais notáveis, com diferenças de -1,15, -1,42, e -1,06 desde a *baseline* para os grupos medicados com centanafadina 164,4 mg, centanafadina 328,8 mg e placebo, respetivamente, apresentando os resultados relativos à centanafadina 328,8 mg, novamente, maior significado estatístico ($p=0.0038$), comparativamente com a centanafadina 164.4 mg ($p= 0.4493$) (ver Tabela 4.3.2 acima) (194).

Tabela 4.3.4: Alterações nos T-Scores da escala curta Conners 3-P registadas em cada domínio, em média, para cada grupo na 6ª semana. Adaptado de: (194).

Alterações nos T-Scores da escala curta Conners 3-P	Centanafadina 164,4 mg (n=146)	Centanafadina 328,8 mg (n=141)	Placebo (n=141)
Inatenção	-9,3 ($p=0,3617$)	-14,4 ($p<0,0001$)	-8,1
Hiperatividade/Impulsividade	-8,7 ($p=0,9108$)	-14,0 ($p=0,0002$)	-8,5
Oposição/agressividade	-5,1 ($p=0,7111$)	-5,7 ($p=0,3032$)	-4,7
Função executiva	-9,6 ($p=0,2743$)	-13,0 ($p=0,0003$)	-8,1

Para a dose de 328,8 mg, na 6ª semana foi ainda possível observar melhorias significativas nos T-Scores da escala curta Conners 3-P, nomeadamente nos domínios de inatenção (-6,63),

hiperatividade/impulsividade (-5,52), e função executiva (-4,92) comparativamente com o placebo (ver Tabela 4.3.4 acima). Não foram registadas alterações significativas relativamente ao domínio de oposição/agressividade com este fármaco comparativamente a placebo (194).

Cerca de 48 dos 153 participantes (31,4%) medicados com centanafadina 164,4 mg, 76 dos 151 participantes (50,3%) medicados com centanafadina 328,8 mg, e 35 dos 147 indivíduos (23,8%) do grupo placebo exibiram reações adversas medicamentosas, sendo a maioria ligeira ou moderada em termos de severidade. Entre estas reações adversas, as mais frequentes ($\geq 5\%$ em qualquer grupo e mais comuns relativamente a placebo) foram, respetivamente: redução de apetite, náuseas, dor de cabeça, e *rash* cutâneo (ver Tabela 4.3.5 abaixo) (194).

Tabela 4.3.5: Reações adversas medicamentosas em cada grupo, por ordem decrescente de frequência no grupo medicado com centanafadina 328.8 mg. Adaptado de: (194).

Reações adversas medicamentosas ocorrentes em $\geq 2\%$ de qualquer grupo medicado com centanafadina, e em maior percentagem relativamente a placebo	Centanafadina 164,4 mg (n=153)	Centanafadina 328,8mg (n=151)	Placebo (n=147)
Redução do apetite	9	23	3
Náusea	8	15	4
Dor de cabeça	12	9	8
<i>Rash</i> cutâneo	3	9	1
Sonolência	2	6	4
Dor abdominal superior	2	5	0
Fatiga	3	4	1
Irritabilidade	2	4	2
Tonturas	3	4	0
Nasofaringite	0	4	1

No total ocorreram neste ensaio 17 desistências (3,7%) devido ao surgimento de reações adversas. Adicionalmente, 3 participantes apresentaram um efeito indesejável considerado de gravidade grave: toxicidade hepática (centanafadina 164,4 mg; resultou na descontinuação do tratamento), evidente por concentrações plasmáticas elevadas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase; sonolência (placebo); e agressão (centanafadina 164,4 mg; resultou na descontinuação do tratamento). O desenvolvimento de *rash* cutâneo levou à descontinuação do tratamento de 3 adolescentes, em um dos participantes pertencentes ao grupo medicado com centanafadina 164,4 mg (0,7%) e os restantes dois (1,3%) medicados com centanafadina 328,8 mg. É de notar, no entanto, que dos cerca dos 11 casos de *rash* cutâneo associados ao uso medicamentoso da centanafadina, cerca de 10 casos foram categorizados como ligeiros e apenas um caso considerado apresentou intensidade moderada. Todos estes casos resolvidos na consulta de *follow-up*. Quatro participantes medicados com centanafadina 328,8 mg desenvolveram ainda: aumento ligeiro dos níveis de PA (resultou na descontinuação do tratamento); aumento moderado da frequência cardíaca (resultou na descontinuação do tratamento); hipertensão arterial ligeira; e taquicardia moderada. Adicionalmente, foi reportado um caso de ideação suicida considerado relacionado com o uso de terapêutico do fármaco, no grupo medicado com centanafadina 328,8 mg (194).

De um modo geral, este ensaio demonstrou os efeitos benéficos terapêuticos da centanafadina a nível da atenuação da sintomatologia da ADHD, assim como a sua tolerabilidade na população adolescente. A dose de 328,8 mg de centanafadina demonstrou resultar em melhorias importantes neste grupo de participantes, levando a alterações estatisticamente significativas nos sintomas *baseline* registados na ADHD-RS-5, CGI-S-ADHD, assim como nos T-Scores da escala curta Conners 3-P, nomeadamente nos domínios de inatenção, hiperatividade/impulsividade e função executiva. Adicionalmente, esta dose demonstrou ainda o potencial de provocar mudanças significativas na sintomatologia ADHD-RS-5 *baseline* desde a primeira semana (1949). Para a população adolescente, a centanafadina apresentou um efeito com uma dimensão de $-0,12$ e $-0,40$ para as doses de 164,4 mg e 328,8 mg, respetivamente, sendo este resultado expectável para fármacos não psicoestimulantes (199,200). Estes resultados são concordantes com resultados obtidos através de dois ensaios clínicos de fase 3 realizados com recurso a participantes adultos medicados com 200 mg/dia (efeito vs placebo = $-0,28$ e $-0,37$, respetivamente) e 400 mg/dia de centanafadina (efeito vs placebo = $-0,24$ e $-0,40$, respetivamente) (193).

Este fármaco demonstrou ainda ser bem tolerado nas doses testadas, com os principais efeitos indesejáveis reportados (redução de apetite, náusea, e dor de cabeça) de severidade ligeira a moderada, presentes também em ensaios clínicos de fase 3 envolvendo participantes adultos. Foram registadas apenas duas reações adversas graves associadas ao uso deste fármaco (ambas pertencentes ao grupo medicado com centanafadina 164.4 mg), caracterizadas por toxicidade hepática e agressão grave, e uma reação adversa grave ocorreu no grupo placebo. Apesar deste relato de toxicidade hepática, as diferenças registadas nos grupos medicados com este fármaco desde a *baseline* até à última visita relativamente aos níveis plasmáticos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, assim como os níveis plasmáticos de bilirrubina, foram, de um modo geral, clinicamente pouco relevantes. Adicionalmente, os níveis plasmáticos destes biomarcadores foram semelhantes entre os grupos medicados com centanafadina e o grupo placebo, o que leva a concluir que este efeito é de baixa relevância para o perfil de segurança deste fármaco (194).

Análises realizadas de modo a comparar esta centanafadina com outros fármacos atualmente aprovados para o tratamento da ADHD revelam que, na população adulta, este fármaco exibe uma eficácia na atenuação dos sintomas comparável com o metilfenidato, a viloxazina (libertação prolongada) e atomoxetina, demonstrando apenas uma eficácia menor comparativamente à lisdexanfetamina (201).

Através destas análises é possível concluir que a cetanafadina demonstra uma tolerabilidade a curto prazo superior relativamente àqueles fármacos, apresentando uma menor incidência de reações adversas graves comparativamente com o metilfenidato (201). Os dados obtidos neste estudo são concordantes com os resultados obtidos num ensaio realizado em crianças (6 a 12 anos), em que procurou-se investigar a eficácia e segurança da centanafadina. Neste ensaio, a centanafadina conduziu também a uma diminuição superior da pontuação ADHD-RS-5 total no grupo administrado com a maior dose de centanafadina, comparativamente com o grupo placebo (-16,3 vs -10,8, $p < ,001$), na sexta semana. Este grupo demonstrou ainda melhoria significativa dos sintomas ADHD-RS-5 distinta do placebo desde a primeira semana. As reações adversas reportadas neste grupo também foram semelhantes: 35% dos participantes medicados com centanafadina de menor dose, 39% do grupo medicado com a maior dose deste

fármaco e 25% do grupo placebo reportaram a presença de pelo menos uma reação adversa. Semelhantemente, os efeitos indesejáveis mais comuns durante este ensaio foram respetivamente: redução de apetite (5%), *rash* cutâneo (3%), e vômitos (3%) (202).

De acordo com estudos realizados em crianças e adultos, é possível concluir que centanafadina não só é seguro e bem tolerado na generalidade, como é também eficaz na atenuação de sintomatologia característica da ADHD quando administrado na maior dose diária (328,8 mg no contexto dos ensaios descritos) nas diversas faixas etárias (192, 193, 202). Outros estudos são necessários de forma a melhor avaliar a sua eficácia terapêutica comparativamente a outros fármacos aprovados para este propósito, assim como efeitos terapêuticos e adversos a longo prazo, e efetividade terapêutica no tratamento de ADHD na presença de comorbilidades comuns a este distúrbio (201).

Atualmente não se encontram disponíveis os resultados de ensaios clínicos comparando diretamente a centanafadina com outros fármacos atualmente aprovados para o tratamento sintomatológico ADHD relativamente à eficácia, perfil de segurança e tolerabilidade em crianças, dificultando uma análise comparativa. Resultados obtidos através de uma meta-análise com o objetivo de comparar indiretamente este fármaco com o metilfenidato revelam que a centanafadina possui um perfil de segurança mais favorável, comparativamente com o metilfenidato, na população adulta. Em particular, concluiu-se que, por cada 100 adultos a receber tratamento com metilfenidato, menos nove adultos desenvolveriam insónia e menos cinco adultos manifestariam insónia inicial na quarta semana caso estivessem alternativamente a ser medicados com centanafadina (203). Outra análise indireta comparando este fármaco com OROS-MPH concluiu que a centanafadina exibia um perfil de segurança mais favorável na população adulta, com uma menor incidência de redução de apetite, insónia inicial, boca seca, palpitações, ansiedade, e sensação de inquietação (204). Comparativamente com a lisdexanfetamina, a viloxazina de libertação prolongada e a atomoxetina, a centanafadina demonstrou uma menor incidência de apetite reduzido, insónia, ansiedade, boca seca, náuseas, diarreia, e sensação de inquietação. Relativamente à eficácia terapêutica, apesar de a centanafadina apresentar uma eficácia sem diferenças significativas com o metilfenidato nesta população, é de notar que este efeito só é alcançado a partir da quarta semana de tratamento.

Neste contexto, o metilfenidato é favorecido em tratamento de curto prazo ou quando se pretende um efeito terapêutico imediato (203).

5. Conclusão

A ADHD é uma perturbação neurológica complexa, com impedimentos que afetam de forma significativa não só a qualidade de vida dos doentes, mas também dos familiares. Apesar de manifestações clínicas tais como a hiperatividade/impulsividade atenuarem com o decorrer da idade, os impedimentos provocados por este distúrbio são, de uma forma geral, crónicos, e demonstram uma elevada variabilidade inter e intra-individual. Como tal, o prognóstico é altamente variado de acordo com a idade e características intrínsecas do indivíduo afetado.

Atualmente o tratamento farmacológico de primeira linha para o tratamento sintomatológico da ADHD consiste no uso de compostos derivados da anfetamina, sendo o metilfenidato e a lisdexanfetamina os mais utilizados. Apesar de representarem as substâncias ativas com uma maior eficácia terapêutica na atenuação dos sintomas deste distúrbio, preocupações sobre o potencial de abuso destes fármacos, assim como a possível exacerbação de diversas comorbidades comuns em crianças com esta perturbação tal como insónia, peso reduzido, ansiedade, e síndrome de Tourette, poderão levar à preferência de outros fármacos pelos pais da criança afetada ou pelo médico prescriptor. No entanto, fármacos inibidores da recaptção de noradrenalina, como a atomoxetina, e agonistas adrenérgicos α_2 , como a guanfacina e a clonidina, utilizados como tratamento de segunda linha para o tratamento da ADHD e aprovados para esta finalidade, não apresentam a mesma eficácia terapêutica que os derivados da anfetamina. Adicionalmente fármacos não derivados da anfetamina aprovados para este propósito não demonstram efeito imediato, sendo necessárias 2 a 4 semanas para que exibam o seu efeito terapêutico.

Descobertas recentes relativas ao papel da serotonina no controlo da atenção, hiperatividade/impulsividade, regulação emocional e função executiva proporcionaram um maior interesse no desenvolvimento e aprovação de fármacos com atividade moduladora deste neurotransmissor para o tratamento da ADHD, tais como a viloxazina e a centanafadina.

A viloxazina, um fármaco inibidor da recaptção de noradrenalina e modulador dos recetores serotoninérgicos, atualmente aprovada nos EUA pela FDA para o tratamento da ADHD, demonstra ser eficaz na atenuação de sintomatologia deste distúrbio, com uma eficácia terapêutica semelhante a outros fármacos não derivados da anfetamina já disponíveis no mercado. Comparativamente a outros fármacos inibidores da recaptção de noradrenalina como a atomoxetina (frequentemente utilizado como tratamento de segunda linha e para o tratamento de ADHD comórbida com ansiedade), este fármaco demonstra ter um perfil de segurança mais favorável, nomeadamente a nível cardiovascular. Como tal, é possível que a viloxazina venha a substituir o uso terapêutico da atomoxetina em determinados indivíduos com esta perturbação. Apesar disto este fármaco também apresenta o problema de requerer várias semanas para o que seu efeito terapêutico seja notável.

A centanafadina, um fármaco inibidor da recaptção de noradrenalina, dopamina e serotonina atualmente em fase de desenvolvimento em ensaios clínicos, demonstra um perfil de segurança a curto prazo mais favorável em comparação com o metilfenidato, a lisdexanfetamina, a atomoxetina e a viloxazina, em adultos. Nesta população, este fármaco apresenta uma eficácia terapêutica comparável ao metilfenidato a partir da quarta semana de tratamento, e como tal poderá vir a tornar-se uma opção favorável nesta população em indivíduos com queixas comuns associadas ao metilfenidato. Caso esta tolerância acrescida se mantenha em ensaios clínicos de longo prazo em crianças, a centanafadina poderá constituir uma alternativa importante para pacientes que não toleram bem o metilfenidato. É de notar que apesar de o efeito terapêutico deste fármaco não ser imediato, este inicia-se de forma mais rápida em comparação com outros fármacos não derivados da anfetamina.

O SDX/d-MPH, aprovado nos EUA pela FDA, representa uma alternativa fiável a formulações de metilfenidato de duração prolongada para crianças com idades compreendidas entre 6 e 12 anos. Visto que o efeito terapêutico desta associação se inicia de forma rápida, cerca de 30 minutos após a administração, este fármaco possibilitará a atenuação dos sintomas da ADHD desde o início das aulas até ao seu termino. O efeito terapêutico desta combinação é prolongado, com uma duração de efeito até de 13 horas, maior relativamente a outras formulações de metilfenidato de libertação prolongada. Assim sendo, esta associação poderá oferecer uma opção terapêutica viável para crianças cujo efeito se pretenda prolongar até depois do horário escolar, de forma a melhorar não só a qualidade de vida do paciente, mas também dos pais e outros familiares.

6. Referências Bibliográficas

1. Chung W., Jiang S. F., Paksarian D., Nikolaidis A., Castellanos F. X., Merikangas K. R., *et al.* Trends in the Prevalence and Incidence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among Adults and Children of Different Racial and Ethnic Groups. *JAMA Network Open*. 2019 Nov; 2(11):e1914344.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed, DSM-5TM. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. 2025, [04-08-2025]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
4. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 2004.
5. Robb J. A., Sibley M. H., Pelham W. E., Foster E. M., Molina B. S. G., Gnagy E. M., *et al.* The Estimated Annual Cost of ADHD to the US Education System. *School Mental Health*. 2011. 3(3).
6. Danielson M.L., Claussen A.H., Bitsko R.H., Katz S.M., Newsome K., Blumberg S.J., *et al.* ADHD Prevalence Among U.S. Children and Adolescents in 2022: Diagnosis, Severity, Co-Occurring Disorders, and Treatment. 2024; 53(3):343-360.
7. Egbert A. H., Wilfley D. E., Eddy K. T., Boutelle K. N., Zucker N., Peterson C. B., *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are associated with overeating with and without loss of control in youth with overweight/obesity. *Childhood Obesity*. 2018; 14(1): 50–57.
8. Ghirardi L., Larsson H., Chang Z., Chen Q., Quinn P. D., Hur K., *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and unintentional injuries in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020; 59(8): 944–951.
9. Holton K.F., Nigg J.T. The association of lifestyle factors and ADHD in children. *Journal of Attention Disorders*. 2016; 24(11): 1511–1520.
10. Nigg J. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes [review]. *Clinical Psychology Review*. 2013; 33(2): 215–228.
11. Faraone S.V., Banaschewski T., Coghill D., Zheng Y., Biederman J., Bellgrove M. A., *et al.* The World Federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021; 23(7): 519–529.
12. Franke B., Michelini G., Asherson P., Banaschewski T., Bilbow A., Buitelaar J.K., *et al.* Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*. 2018; 28(10):1059–1088.

13. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Eleventh Revision (ICD-11). 2019.
14. Fergusson J.H. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000; 39: 182–193.
15. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects. *Journal of Attention Disorders*. 2008; 12:200–204.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, DSM-IV. Text Revision ed. 2000.
17. Tissue A.D., Hawes D.J., Lechowicz M.E., Dadds M.R. Reliability and validity of the DSM-5 Diagnostic Interview Schedule for Children, Adolescents, and Parents-5 in externalizing disorders and common comorbidities. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2022; 27(3):870-881.
18. Cuffe, S. P., Visser, S. N., Holbrook, J. R., Danielson, M. L., Geryk, L. L., Wolraich, M. L., *et al.* ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *Journal of Attention Disorders*. 2020; 24(9): 1345-1354.
19. Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Holbrook, J. R., Charania, S. N., Claussen, A. H., McKeown, R. E., *et al.* Community-Based Prevalence of Externalizing and Internalizing Disorders among School-Aged Children and Adolescents in Four Geographically Dispersed School Districts in the United States. *Child Psychiatry and Human Development*. 2021; 52(3): 500-514.
20. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: What You Need to Know. EUA. National Institute of Mental Health. 2024, [05-08-2025]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/attention-deficit-hyperactivity-disorder-what-you-need-to-know>
21. Epstein, J. N., & Loren, R. E. A. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important. In *Neuropsychiatry*. 2013; 3(5): 455-458.
22. Bitsko R.H., Holbrook J.R., Fisher P.W., Lipton C., van Wijngaarden E., Augustine E.F., *et al.* Validation of the Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-5) Tic Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Modules. *Evidence Based Practice in Child and Adolescent Mental Health*. 2023; 9(2):231-244.
23. Kessler R.C., Adler L., Berkley R., Biederman J., Conners C. K., Demler O., *et al.* The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(4).
24. Gaebel W., Stricker J., Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification^[1]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2020 Mar;22(1):7-15.
25. Dobrosavljevic M, Larsson H, Cortese S. The diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2023 Jul-Dec; 23(10):883-893.
26. Kooij J.S., Bijlenga D., Salerno L., Jaeschke R., Bitter I., Balázs J., *et al.* Updated European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry*. 2019 Feb; 56(1):14–34.
27. Hong M., Kooij J.S., Kim B., Joung Y.S., Yoo H.K., Kim E.J., *et al.* Validity of the Korean Version of DIVA-5: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020 Oct;16:2371-2376.
28. Ramos-Quiroga J.A., Bosch R., Richarte V., Valero S., Gómez-Barros N., Nogueira M., *et al.* Criterion and concurrent validity of Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. 2012; 5(4):229–235.

29. Kessler R.C., Adler L., Ames M., Demler O., Faraone S., Hiripi E., et al. The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*. 2005; 35(2):245–256.
30. Ustun B., Adler L.A., Rudin C., Faraone S.V., Spencer T.J., Berglund P., et al. The World Health Organization adult attention-deficit/hyperactivity disorder self-report screening scale for DSM-5. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):520–526.
31. Mannuzza S., Klein R.G. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinic of North America*. 2000 Jul; 9(3):711-26.
32. Thomas R., Sanders S., Doust J., Beller E., Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*; April 2015; 135 (4): e994–e1001.
33. Getinet A., Sileshi D., Yitbarek G., Light T., Rosa A. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. 2023; 339: 860-866.
34. Bitsko R.H., Claussen A.H., Lichstein J., Black L.I., Everett Jones S., Danielson M.L., et al. Mental health surveillance among children – United States, 2013 – 2019, *MMWR Supplements*. 2022; 71(2), 1–48.
35. Danielson M.L., Bitsko R.H., Ghandour R.M., Holbrook J.R., Kogan M.D., Blumberg S.J. Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2018; 47(2), 199–212.
36. Pastor P.N., Reuben C.A., Duran C.R., Hawkins L.D. Association between diagnosed ADHD and selected characteristics among children aged 4–17 years: United States, 2011–2013, *NCHS Data Brief*. 2015 May; (201): 201.
37. Zablotsky B., Black L.I. Prevalence of children aged 3–17 with developmental disabilities, by urbanicity: United States, 2015–2018, *National Health Statistics Reports*. 2020 Feb; (139): 1-7.
38. Zablotsky B., Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Danielson M.L., Bitsko R.H., et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the US, 2009-2017. *Pediatrics*. 2019; 144(4), e20190811.
39. Perou R., Bitsko R.H., Blumberg S.J., Pastor P., Ghandour R.M., Gfroerer J.C., et al. Mental health surveillance among children — United States, 2005–2011. *MMWR Supplements*. 2013 May; 62(2): 1–35.
40. Lebrun-Harris L.A., Ghandour R.M., Kogan M.D., & Warren M.D. Five-year trends in US children’s health and well-being, 2016-2020, *JAMA Pediatrics*. 2022; 176(7), e220056–e220056.
41. Rogers M.A., MacLean J. ADHD symptoms increased during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2023; 27(8), 800–811.
42. Breaux R., Dvorsky M.R., Marsh N.P., Green C.D., Cash A.R., Shroff D.M., et al. Prospective impact of COVID-19 on mental health functioning in adolescents with and without ADHD: Protective role of emotion regulation abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021; 62(9): 1132–1139.
43. Sciberras E., Mulraney M., Silva D., Coghill D. Prenatal risk factors and the etiology of ADHD—review of existing evidence. *Current Psychiatry Reports*. 2017; 19:1.
44. Tarver J., Daley D., Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child: Care Health and Development*. 2014 Nov; 40(6):762-74.
45. Faraone S.V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2019; 24(4):562–575.

46. Kian, N., Samieefar, N. & Rezaei, N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal of Pediatrics*. 2022; 18: 308–319.
47. Takeda T., Stotesbery K., Power T., Ambrosini P.J., Berrettini W., Hakonarson H., Elia J. Parental ADHD status and its association with proband ADHD subtype and severity. *The Journal of Pediatrics*. 2010 Dec; 157(6):995-1000,e1.
48. Bonvicini C., Faraone S.V., Scassellati C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2018 Mar; 19(2):80-100.
49. Park S., Lee J.M., Kim J.W., Cho D.Y., Yun H.J., Han D.H., *et al.* Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. *Psychological Medicine*. 2015 Oct; 45(14):3009-17.
50. Perroud N., Zewdie S., Stenz L., Adouan W., Bavamian S., Prada P., *et al.* METHYLATION OF SEROTONIN RECEPTOR 3A IN ADHD, BORDERLINE PERSONALITY, AND BIPOLAR DISORDERS: LINK WITH SEVERITY OF THE DISORDERS AND CHILDHOOD MALTREATMENT. *Depression and Anxiety*. 2016 Jan; 33(1):45-55.
51. Purper-Ouakil D., Ramoz N., Lepagnol-Bestel A.M., Gorwood P., Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric Research*. 2011 May; 69(5 Pt 2):69R-76R.
52. Palladino V.S., McNeill R., Reif A., Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*. 2019 Jun; 29(3):63-78.
53. Chang C.H., Yu C.J., Du J.C., Chiou H.C., Chen H.C., Yang W., *et al.* The interactions among organophosphate pesticide exposure, oxidative stress, and genetic polymorphisms of dopamine receptor D4 increase the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Environmental Research*. 2018 Jan; 160:339-346.
54. Melissa A.F., Stephanie M.E., Dana B.B., Mary S.W. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood. *Environment International*. 2014; 70: 125-131.
55. Altink M.E., Arias-Vásquez A., Franke B., Slaats-Willemse D.I., Buschgens C.J., Rommelse N.N., *et al.* The dopamine receptor D4 7-repeat allele and prenatal smoking in ADHD-affected children and their unaffected siblings: no gene-environment interaction. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008 Oct; 49(10):1053-60.
56. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Wong C., Hitzemann R., Pappas N.R. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999 Oct; 291(1):409-15.
57. Hannestad J., Gallezot J.D., Planeta-Wilson B., Lin S.F., Williams W.A., van Dyck C.H., *et al.* Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biological Psychiatry*. 2010 Nov; 68(9):854-60.
58. Giros B., Jaber M., Jones S.R., Wightman R.M., Caron M.G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996; 379, 606–612.
59. Walitza S., Romanos M., Greenhill L.L., Banaschewski T. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. In: Gerlach M, Warnke A, Greenhill LL. , eds. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents*. Wien: Springer. 2014; 369-381.
60. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L., Hemrick-Luecke S.K., Threlkeld P.G., Heiligenstein J.H., *et al.* Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and

- Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27, 699–711.
61. Sallee F., Connor D.F., Newcorn J.H. A review of the rationale and clinical utilization of α 2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013 Jun; 23(5):308-19.
 62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline 87); 2018.
 63. Jim Frost. Cohens D: Definition, Using & Examples. Statistics By Jim. 2022, [11-08-2025]. Disponível em: <https://statisticsbyjim.com/basics/cohens-d/>
 64. Zhang S., Faries D.E., Vowles M., Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2005; 14(4):186-201.
 65. Conners C.K., Pitkanen J., Rzepa S.R. Conners 3rd ed (Conners 3; Conners 2008). New York, NY: Springer; 2011.
 66. Schweitzer J.B. The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRSv1,1). 85(3): *Medical Clinics of North America*. 2001; 757-777
 67. Conners C.K., Sitarenios G., Parker J.D., Epstein J.N. The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor Structure, Reliability, and Criterion Validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1998; 26, 257–268.
 68. Avi Meehan. The Conners Rating Scale for ADHD: Accuracy, Uses, and Alternatives. *Creyos*. 2025, [11-08-2025]. Disponível em: <https://creyos.com/blog/the-conners-rating-scale-for-adhd-accuracy-uses-and-alternatives>.
 69. Elaina Falcone Antonello. Conners 4th Edition is Now Available! *MHS*. 2025, [12-08-2025] Disponível em: <https://mhs.com/blog/conners-4th-edition-is-now-available/>
 70. Heal D.J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*. 2013; 27: 479–496.
 71. Bradley C. The behavior of children receiving Bazedrine. *The American Journal of Psychiatry*. 1937; 94:577–585.
 72. Arnold L.E. (2000 Methylphenidate versus amphetamine: a comparative review. In: Greenhill L.L, Osman B.B (eds). *Ritalin, theory and practice*. Mary Ann Liebert, New Rochelle). *Arnold Journal of Attention Disorders*. 2000; 3(4):200-211.
 73. Markowitz J.S., Straughn A.B., Patrick K.S., DeVane C., Pestreich L., Lee J., *et al.* Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; 42:393–401.
 74. Quinn D., Wigal S., Swanson J., Hirsch S., Ottolini Y., Dariani M., *et al.* Comparative pharmacodynamics and plasma concentrations of d-threo-methylphenidate hydrochloride after single doses of d-threo-methylphenidate hydrochloride and d, l-threo-methylphenidate hydrochloride in a double-blind, placebo-controlled, crossover laboratory school study in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004; 43:1422–1429.
 75. Huang Y.S., Tsai M.H. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. Current status of knowledge. *CNS Drugs*. 2011; 25:539–554.
 76. Vaughan B., Kratochvil C.J. Pharmacotherapy of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2012; 21:941–955.
 77. Gerlah M., Warnke A., Greenhill L. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents. Basic Pharmacology and Pratical Applications*. Springer; 2014.
 78. Sun Z., Murry D.J., Sanghani S.P., Davis W.I., Kedishvili N.Y., Zou Q., *et al.* Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004; 310:469–476.

79. Markowitz J.S., Straughn A.B., Patrick K.S. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy*. 2003; 23:1281–1299.
80. Ermer J.C., Adeyi B.A., Pucci M.L. Pharmacokinetic variability of long-acting stimulants in the treatment of children and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2011; 24(12):1009–1025.
81. Pliszka S.R., Greenhill L.L., Crismon M.L., Sedillo A., Carlson C., Conners C.K., *et al.* The Texas children’s medication algorithm project: report of the texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part I and II. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000; 39:908–927.
82. Spencer T.J., Biederman J., Wilens T., Harding M., O’Donnell D., Griffin S. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35:409–432.
83. Tucha O., Prell S., Mecklinger L., Bormann-Kischkel C., Küber S., Linder M., *et al.* Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 185: 315–326.
84. Van der Oord S., Prins P.J., Oosterlaan J., Emmelkamp P.M. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2008; 28:783–800.
85. Banaschewski T., Coghill D., Santosh P., Zuddas A., Asherson P., Buitelaar J., *et al.* Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2006; 15:476–495.
86. Faraone S.V., Biederman J., Spencer T.J., Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006; 8:4.
87. Biederman J., Swanson J.M., Wigal S.B., Kratochvil C.J., Boellner S.W., Earl C.Q., *et al.* Efficacy and Safety of Modafinil Film-Coated Tablets in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Study. *Pediatrics*. 2005; 116 (6): e777–e784.
88. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010; 6:317–327.
89. Wigal S.B., Kollins S.H., Childress A.C., Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2009; 3(1):17.
90. Wigal T., Brams M., Gasior M., Gao J., Squires L., Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral and Brain Functions*. 2010; 6:34.
91. Armstrong R.B., Damaraju C.V., Ascher S., Schwarzman L., O’Neill J., Starr H.L. Time course of treatment effect of OROS(R) methylphenidate in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2011; 6:34.
92. Coghill D., Banaschewski T., Lecendreux M., Soutullo C., Johnson M., Zuddas A., *et al.* European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct; 23(10):1208-18.
93. May D.E., Kratochvil C.J. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy. *Drugs*. 2010; 70(1): 15–40.
94. Cortese S., Adamo N., Del Giovane C., Mohr-Jensen C., Hayes A.J., Carucci S., *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2018; 5(9): 727 – 738.

95. Fuster J.M. The prefrontal cortex in the neurology clinic. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019; 163:3-15.
96. Ongür D., Price J.L. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*. 2000. 10 (3), 206-219.
97. Aron A.R., Robbins T.W., Poldrack R.A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2008; 8: 170-177.
98. Arnsten A.F. Guanfacine's mechanism of action in treating prefrontal cortical disorders: Successful translation across species. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2020; 176: 107327.
99. Del Campo N., Chamberlain S.R., Sahakian B.J., Robbins T.W. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun; 69(12):e145-57.
100. Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J. P., Greenstein D, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(49):19649-54.
101. Rincón-Cortés M., Herman J.P., Lupien S., Maguire J., Shansky R.M. Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. *Neurobiology of Stress*. 2019 Mar; 10: 100155.
102. Brennan A.R., Arnsten A.F. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129:236-45.
103. Arnsten A.F., Pliszka S.R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011 Aug; 99(2):211-6.
104. Arnsten A.F., Jin L.E. Guanfacine for the treatment of cognitive disorders: a century of discoveries at Yale. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2012 Mar;85(1):45-58.
105. Vilus J.T., Engelhard C. Nonstimulant Medications for Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatric Annals*. 2025; 54(1):e27-e33.
106. Uhlén S., Muceniece R., Rangel N., Tiger G., Wikberg J.E. Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacology and Toxicology*. 1995. Jun;76(6):353-64.
107. Kawaura K., Karasawa J., Chaki S., Hikichi H. Stimulation of postsynapse adrenergic α 2A receptor improves attention/cognition performance in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*. 2014 Aug; 270:349-56.
108. Moda-Sava R.N., Murdock M.H., Parekh P.K., Fetcho R.N., Huang B.S., Huynh T.N., *et al.* Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science*. 2019 Apr; 364(6436):eaat8078
109. Ren W.W., Liu Y., Li B.M. Stimulation of α (2A)-adrenoceptors promotes the maturation of dendritic spines in cultured neurons of the medial prefrontal cortex. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2012 Feb; 49(2):205-16.
110. Hains A.B., Yabe Y., Arnsten A.F. Chronic Stimulation of Alpha-2A-Adrenoceptors With Guanfacine Protects Rodent Prefrontal Cortex Dendritic Spines and Cognition From the Effects of Chronic Stress. *Neurobiology of Stress*. 2015; 2:1-9.
111. Sallee F.R., McGough J., Wigal T., Donahue J., Lyne A., Biederman J; SPD503 STUDY GROUP. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009 Feb; 48(2):155-65.

112. Cutler A.J., Brams M., Bukstein O., Mattingly G., McBurnett K., White C., *et al.* Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014 Oct; 53(10):1092-101.
113. Resumo das Características do Medicamento Intuniv ®/Guanfacina 4 mg, comprimido de libertação prolongada. 2015, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed). Lisboa.
114. Palumbo D.R., Sallee F.R., Pelham W.E., Bukstein O.G., Daviss W.B., McDermott M.P.; CAT Study Team. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008; 47(2):180–188.
115. Joo S.W., Kim H.W. Treatment of Children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and/or tourette's disorder with clonidine extended release. *Psychiatry Investigation*. 2018; 15(1):90–93.
116. Kollins S.H., Jain R., Brams M., Segal S., Findling R.L., Wigal S.B., *et al.* Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011 Jun; 127(6):e1406-13.
117. Jain R., Segal S., Kollins S.H., Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011; 50(2):171–179.
118. Resumo das Características do Medicamento Strattera/Atomoxetina 4 mg/ml, solução oral. 2020, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed). Lisboa.
119. Chen X., Petit E.I., Dobrenis K., Sze J.Y. Spatiotemporal SERT expression in cortical map development. *Neurochemistry International*. 2016; 98:129–137.
120. Prescribing information STRATTERA®/Atomoxetine. Capsules for oral use. 2017, Lilly USA, Indianapolis.
121. Schwartz S., Correll C.U. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta-regression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 53(2):174–187.
122. Geller D., Donnelly C., Lopez F., Rubin R., Newcorn J., Sutton V., *et al.* Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007; 46(9):1119–1127.
123. Dittmann R.W., Schacht A., Helsberg K., Schneider-Fresenius C., Lehmann M., Lehmkuhl G., *et al.* Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *Journal Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011 Apr; 21(2):97-110.
124. Ring B.J., Gillespie J.S., Eckstein J.A., Wrighton S.A. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003; 30(3): 319–323.
125. Sauer J.M., Ponsler G.D., Mattiuz E.L., Long A.J., Witcher J.W., Thomasson H.R., *et al.* Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: The role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. 2003; 31:98–107.
126. Witcher J.W., Long A., Smith B., Sauer J.M., Heiligenstein J., Wilens T., *et al.* Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2003; 13:53–63.

127. Farid N.A., Bergstrom R.F., Ziege E.A., Parli C.J., Lemberger L. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of atomoxetine in normal subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1985; 25: 296–301.
128. Bangs M.E., Tauscher-Wisniewski S., Polzer J., Zhang S., Acharya N., Desai D., *et al.* Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2008; 47:209–218.
129. Garnock-Jones K.P., Keating G.M. Atomoxetine. *Pediatric-Drugs*. 2009. 11, 203–226.
130. Murphy T.K., Fernandez T.V., Coffey B.J., Rahman O., Gavaletz A., Hanks C.E., *et al.* Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017; 27(9):762–770.
131. Connor D.F., Findling R.L., Kollins S.H., Sallee F., López F.A., Lyne A., *et al.* Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6–12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2010; 24(9):755–768.
132. Findling R.L., McBurnett K., White C., Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014; 24(5):245–252.
133. Howe R., Leigh T., Rao B.S., Todd A.H. Optical isomers of 2-(2-ethoxyphenoxy)methyl)tetrahydro-1,4-oxazine (viloxazine) and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1976 Aug; 19(8):1074.
134. Faison S.L., Fry N., Adewole T., Odebo O., Wang Z., Maletic V., *et al.* Pharmacokinetics of coadministered viloxazine extended-release (SPN-812) and lisdexamfetamine in healthy adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021; 41(2):155–62.
135. Mather K., Condren M. Extended-release viloxazine for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022; 27(5):409–414.
136. Findling R.L., Candler S.A., Nasser A.F., Schwabe S., Yu C., Garcia-Olivares J., *et al.* Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status. *CNS Drugs*. 2021 Jun; 35(6):643–653.
137. Yu C., Garcia-Olivares J., Candler S., Schwabe S., Maletic V. New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2020 Aug; 12:285–300.
138. Cathala A., Devroye C., Drutel G., Revest J.M., Artigas F., Spampinato U. Serotonin2B receptors in the rat dorsal raphe nucleus exert a GABA-mediated tonic inhibitory control on serotonin neurons. *Experimental Neurology*. 2019; 311:57–66.
139. Leggio G.M., Cathala A., Moison D., Cunningham K.A., Piazza P.V., Spampinato U. Serotonin2C receptors in the medial prefrontal cortex facilitate cocaine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 2009; 56(2):507–513.
140. Berg K.A., Clarke W.P., Cunningham K.A., Spampinato U. Fine-tuning serotonin2c receptor function in the brain: molecular and functional implications. *Neuropharmacology*. 2008; 55(6):969–976.
141. Chagraoui A., Whitestone S., Baassiri L., Manem J., Di Giovanni G., De Deurwaerdere P. Neurochemical impact of the 5-HT2C receptor agonist WAY-163909 on monoamine tissue content in the rat brain. *Neurochemistry International*. 2019; 124:245–255.
142. Whitestone S., Deurwaerdère P., Baassiri L., Manem J., Anouar Y., Di Giovanni G., *et al.* Effect of the 5-HT2C receptor agonist WAY-163909 on serotonin and dopamine

- metabolism across the rat brain: a quantitative and qualitative neurochemical study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20:12: 2925.
143. Browne C.J., Ji X., Higgins G.A., Fletcher P.J., Harvey-Lewis C. Pharmacological modulation of 5-HT_{2C} receptor activity produces bidirectional changes in locomotor activity, responding for a conditioned reinforcer, and mesolimbic DA release in c57bl/6 mice. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42, 2178–2187.
 144. De Deurwaerdere P., Navailles S., Berg K.A., Clarke W.P., Spampinato U. Constitutive activity of the serotonin_{2C} receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*. 2004; 24, 3235–3241.
 145. Nageye F., Cortese S. Beyond stimulants: a systematic review of randomised controlled trials assessing novel compounds for ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019; 19(7):707–717.
 146. Whitney M.S., Shemery A.M., Yaw A.M., Donovan L.J., Glass J.D., Deneris E.S. Adult brain serotonin deficiency causes hyperactivity, circadian disruption, and elimination of siestas. *The Journal of Neuroscience*. 2016; 36(38):9828–9842.
 147. Davids E., Zhang K., Kula N.S., Tarazi F.I., Baldessarini R.J. Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002; 301(3):1097–1102.
 148. Cathala A., Devroye C., Maitre M., Piazza P.V., Abrous D.N., Revest J.M., *et al.* 5-HT_{2C}Rs and cocaine. *Addiction Biology*. 2015; 20: 445-457.
 149. Devroye C., Cathala A., Di Marco B., Caraci F., Drago F., Piazza P.V., Spampinato U. *et al.* Central serotonin(2B) receptor blockade inhibits cocaine-induced hyperlocomotion independently of changes of subcortical dopamine outflow. *Neuropharmacology*. 2015; 97:329–337.
 150. Nikiforuk A. Targeting the Serotonin 5-HT₇ Receptor in the Search for Treatments for CNS Disorders: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs*. 2015 Apr; 29(4):265-75.
 151. Wong D.T., Threlkeld P.G., Best K.L., Bymaster F.P. A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1982; 222(1):61–65.
 152. Wong E.H., Sonders M.S., Amara S.G., Tinholt P.M., Piercey M.F., Hoffmann W.P., *et al.* Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biological Psychiatry*. 2000; 47(9):818–829.
 153. McCall J.G., Siuda E.R., Bhatti D.L., Lawson L.A., McElligott Z.A., Stuber G.D., *et al.* Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *Elife*. 2017 Jul; 14,6:e18247.
 154. Pinder R.M., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Viloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*. 1977; 13(6):401–421.
 155. Johnson J.K., Liranso T., Saylor K., Tulloch G., Adewole T., Schwabe S., *et al.* A Phase II double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of SPN-812 (Extended-Release Viloxazine) in children with ADHD. *Journal of Attention Disorder*. 2020; 24(2):348–358.
 156. Prescribing information CONCERTA®/Methylphenidate. Extended-release tablets. 2017, Janssen Pharmaceuticals Inc, Titusville, NJ.
 157. Prescribing information. VYVANSE®/Lisdexamfetamine. Chewable capsules. 2018, Shire US Inc, Lexington, MA.
 158. Koda K., Ago Y., Cong Y., Kita Y., Takuma K., Matsuda T. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline,

- dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *Journal of Neurochemistry*. 2010; 114(1):259–270.
159. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A., Shaw J., Chernet E., Phebus L., *et al.* Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2002; 160, 353–361.
160. Nasser A., Liranso T., Adewole T., Fry N., Hull J.T., Chowdhry F., *et al.* A Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Once-daily SPN-812 (Viloxazine Extended-release) in the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in School-age Children. *Clinical Therapeutics*. 2020 Aug; 42(8):1452-1466.
161. Prescribing information Qelbree®/Viloxazine. Extended-release capsules, for oral use. 2021, Supernus Pharmaceuticals Inc, Rockville, MD.
162. Volkow N.D., Morales M.. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*. 2015; 162(4):712–725.
163. Curatolo P., Paloscia C., D’Agati E., Moavero R., Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009; 13(4):299–304.
164. Yoo J.H., Kim J.I., Kim B.N., Jeong B. Exploring characteristic features of attention-deficit/hyperactivity disorder: findings from multi-modal MRI and candidate genetic data. *Brain Imaging Behavior*. 2020; 14(6):2132-2147.
165. Qureshi N.I., Oh J., Min B., Jo H.J., Multi-modal LB. Multi-measure, and multi-class discrimination of ADHD with hierarchical feature extraction and extreme learning machine using structural and functional brain MRI. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017; 11:157.
166. Conio B., Martino M., Magioncalda P., Escelsior A., Inglese M., Amore M. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2020; 25(1):82–93.
167. Price M.Z., Price R.L. Extended-release viloxazine compared with atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2023; 37(7):655-660.
168. Storebø O.J., Krogh H.B., Ramstad E., Moreira-Maia C.R., Holmskov M., Skoog M., *et al.* Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015; 351:h5203.
169. Castells X., Ramon M., Cunill R., Olivé C., Serrano D. Relationship between treatment duration and efficacy of pharmacological treatment for ADHD: a meta-analysis and meta-regression of 87 randomized controlled clinical trials. *Journal Attention Disorder*. 2021; 25(10):1352-1361.
170. Sikirica V., Flood E., Dietrich C.N., Quintero J., Harpin V., Hodgkins P., *et al.* Unmet needs associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in eight European countries as reported by caregivers and adolescents: Results from qualitative research. *Patient*. 2015; 8:269–81.
171. Sallee F.R. Early morning functioning in stimulant-treated children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, and its impact on caregivers. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2015; 25:558–565.
172. Childress A., Tran C. Current investigational drugs for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016; 25:463–474.
173. Wolraich M.L., Hagan J.F. Jr., Allan C., Chan E., Davison D., Earls M., *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019; 144:e20192528.
174. Azstarys-extended release serdexmethylphenidate/dexmethylphenidate. *DailyMed*. 3 November 2022.

175. Kollins S.H., Braeckman R., Guenther S., Barrett A.C., Mickle T.C., Oh C., *et al.* A Randomized, Controlled Laboratory Classroom Study of Serdexmethylphenidate and d-Methylphenidate Capsules in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2021 Nov; 31(9):597-609.
176. Wigal S.B., Wigal T.L. The laboratory school protocol: its origin, use, and new applications. *Journal of Attention Disorders*. 2006 Aug; 10(1):92-111.
177. Wigal S.B., Childress A.C., Belden H.W., Berry S.A. NWP06, an extended-release oral suspension of methylphenidate, improved attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms compared with placebo in a laboratory classroom study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013; 23:3–10.
178. Childress A.C., Kollins S.H., Cutler A.J., Marraffino A., Sikes C.R. Efficacy, safety, and tolerability of an extended-release orally disintegrating methylphenidate tablet in children 6–12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory classroom setting. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017; 27:66–74.
179. Childress A.C., Brams M.N., Cutler A.J., Donnelly G.A.E., Bhaskar S. Efficacy and safety of multilayer, extended-release methylphenidate (PRC-063) in children 6–12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder: A laboratory classroom study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2020; 30:580–589.
180. Cutler A.J., Kollins S.H., Brams M.N., Corliss M., Oh C., Braeckman R., *et al.* Serdexmethylphenidate/dexmethylphenidate for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: dose optimization from a laboratory classroom study. *Front Psychiatry*. 2024 Mar;15:1310483.
181. Goodman D., Faraone S.V., Adler L.A., Dirks B., Hamdani M., Weisler R. Interpreting ADHD rating scale scores: Linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. *Primary Psychiatry*. 2010; 17:44–52.
182. Weiss M., Childress A., Nordbrock E., Adjei A.L., Kupper R.J., Mattingly G. Characteristics of ADHD symptom response/remission in a clinical trial of methylphenidate extended release. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8:461.
183. Wigal S.B., Greenhill L.L., Nordbrock E., Connor D.F., Kollins S.H., Adjei A., *et al.* A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the time course of response to methylphenidate hydrochloride extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014; 24:562–569.
184. Wigal S.B., Childress A., Berry S.A., Belden H., Walters F., Chappell P., *et al.* Efficacy and safety of a chewable methylphenidate extended-release tablet in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017; 27:690–699.
185. Childress A.C., Brams M., Cutler A.J., Kollins S.H., Northcutt J., Padilla A., *et al.* The efficacy and safety of Evekeo, racemic amphetamine sulfate, for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: A multicenter, dose-optimized, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover laboratory classroom study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015; 25:402–414.
186. Gillberg C., Gillberg I.C., Rasmussen P., Kadesjö B., Söderström H., Råstam M., *et al.* Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2004; 13 Suppl 1:I80-92.
187. Biederman J., Newcorn J., Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 1991; 148:564–577.

188. Childress A.C., Braeckman R., Guenther S., Barrett A.C., Mickle T.C., Marraffino A., *et al.* Safety and tolerability of KP415 (serdexmethylphenidate and d-methylphenidate) capsules in children with ADHD: A 12-month, open-label safety study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2021; 31(9): 597:609.
189. Dexmethylphenidate Hydrochloride and Serdexmethylphenidate Chloride (Monograph). Drugs.com Know more. Be sure. 2024, [15-08-2025]. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/dexmethylphenidate-hydrochloride-and-serdexmethylphenidate-chloride.html?references=1>
190. Posner J., Polanczyk G.V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020; 395:450-462.
191. Bymaster F.P., Golembiowska K., Kowalska M., Choi Y.K., Tarazi F.I. Pharmacological characterization of the norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor EB-1020: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Synapse*. 2012 Jun; 66(6):522-32.
192. Matuskey D., Gallezot J.D., Nabulsi N., Henry S., Torres K., Dias M., *et al.* Neurotransmitter transporter occupancy following administration of centanafadine sustained-release tablets: A phase 1 study in healthy male adults. *Journal of Psychopharmacology*. 2023 Feb; 37(2):164-171.
193. Adler L.A., Adams J., Madera-McDonough J., Kohegyi E., Hobart M., Chang D., *et al.* Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-Release Tablets in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of 2 Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022 Sep-Oct; 42(5):429-439.
194. Ward C.L., Childress A.C., Jin N., Turkoglu O., Skubiak T., Wilens T.E. Centanafadine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2025 Jul: S0890-8567(25)00327-2.
195. Nasser A., Liranso T., Adewole T., Fry N., Hull J.T., Chowdhry F., *et al.* A Phase 3 Placebo-Controlled Trial of Once-Daily 400-mg and 600-mg SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Adolescents with ADHD. *Psychopharmacology Bulletin*. 2021 Mar; 51(2):43-64.
196. DuPaul G.J., Power T.J., Anastopoulos A.D. Reid R. ADHD Rating Scale–5 for Children and Adolescents: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation Guilford Press. 2016.
197. Sheehan D.V., Sheehan K.H., Shytle R.D., Janavs J., Bannon Y., Rogers J.E., *et al.* Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 Mar; 71(3):313-26.
198. W. Guy. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch Division of Extramural Research Programs. 1976.
199. Faraone S.V., Gomeni R., Hull J.T., Busse G.D., Melyan Z., Rubin J., *et al.* Executive Function Outcome of Treatment with Viloxazine Extended-Release Capsules in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Post-Hoc Analysis of Four Randomized Clinical Trials. *Paediatric Drugs*. 2021 Nov; 23(6):583-589.
200. Faraone S.V. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T*. 2009; 34(12):678-94.
201. Schein J., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Catillon M., Xu C., Chan D., *et al.* Assessment of centanafadine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A

- matching-adjusted indirect comparison vs lisdexamfetamine dimesylate, atomoxetine hydrochloride, and viloxazine extended-release. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2024; (6):528-540.
202. Ward C.L., Wilens T.E., Jin N., Turkoglu O., Skubiak T., Childress A.C. Efficacy and safety of centanafadine for ADHD treatment in children: a randomized clinical trial. *Pediatrics Open Science*. 2025 Jul 4: S0890-8567(25)00327-2.
203. Schein J., Catillon M., Xu C., Qu A., Lemyre A., Gauthier-Loiselle M., *et al.* A Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Centanafadine versus Methylphenidate Hydrochloride in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Short-Term Safety and Efficacy Outcomes: Comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) entre centanafadine et le chlorhydrate de méthylphénidate chez les adultes atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : Résultats en matière d'innocuité et d'efficacité à court terme. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2025 Aug; 70(8):629-638.
204. Schein J., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Catillon M., Meng Y., Libchaber B., *et al.* Assessment of centanafadine in adults with ADHD: a matching adjusted indirect comparison versus methylphenidate hydrochloride extended release. *Patient Preference and Adherence*. 2024; 18: 1651-1664.

