

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Abordagem Farmacológica da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

Catarina Cerqueira de Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor Rui Manuel Amaro
Pinto (FFUL) e coorientação do Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2016

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Abordagem Farmacológica da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

Catarina Cerqueira de Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor Rui Manuel Amaro
Pinto (FFUL) e coorientação do Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2016

Abordagem Farmacológica da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

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.

© Catarina Cerqueira de Almeida

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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 objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“One can burn books but cannot burn ideas. The flames of the fire superexcite rather than asphyxiate them.”

Allan Kardec

Agradecimentos

Como quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas quem vai acompanhado com certeza chega mais longe, é a altura de agradecer do fundo do coração a todos os que fizeram parte da minha jornada académica.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a todos os docentes que se cruzaram no meu caminho e que responderam aos meus porquês. Ao Professor Doutor Rui Pinto (FFUL) e Professor Doutor João Rocha, gostaria de agradecer por aceitarem em orientar a minha tese e por me terem despertado um bichinho para a farmacologia que acredito que para sempre viverá em mim. À professora Doutora Isabel Ramalinho pelo acompanhamento que faz aos seus alunos antes, durante e após os estágios/monografias e por durante este período ter sempre uma resposta para me dar. À Professora Doutora Maria de Lurdes Cristiano por me ter aberto as portas do seu laboratório e dado a oportunidade de explorar o meu gosto pela Química Farmacêutica, que despertou em mim uma vontade de poder fazer do laboratório a minha vida. À Professora Doutora Ana Margarida Grenha não podia deixar de agradecer todo o acompanhamento na altura do Erasmus, que tornou a ida para outro país muito mais fácil.

Aos colegas, dos diversos anos do curso que se cruzaram comigo neste percurso agradeço os momentos de jantares de curso, semanas académicas, receções ao caloiro e encontros nas noites da baixa. Alguns desses colegas deixaram de o ser e tornaram-se amigos que conto levar comigo, como a Diana Leal, a Catarina Sardinha, o André Simões e o Rúben Teixeira. Obrigado por terem tornado a minha casa num albergue de bestas.

Aos meus afilhados Catarina, Maria, Jéssica, Patrícia e Jorge, agradeço por terem dado sentido à minha família académica e por me terem escolhido para os orientar neste percurso.

Às minhas amigas Cátia, Teté, Carol, Cata e Noémi agradeço o facto de que mesmo distantes não tenham deixado de permanecer na minha vida.

Ao meu braço direito durante esta aventura, Jorge Pontes, agradeço a paciência eterna, cumplicidade e conselhos que tem para mim nos momentos mais críticos. Sem ti, esta aventura não seria a mesma.

Ao meu namorado Pedro, agradeço todos os momentos em que me aturou e me deu força para completar esta etapa da minha vida.

Por último, mas não menos importante gostaria de agradecer a minha família, mais concretamente às mulheres da minha vida, que são as minhas avós, mãe e mana. Elas mostram-me que as mulheres conseguem tudo e é por elas que luto todos os dias. Um especial agradecimento à minha avó Lurdes e mãe Cristina, que tantas velas acenderam por mim, para que me sentisse mais calma e para que acreditasse que no fim, tudo vai dar certo.

A todos os que durante esta etapa da minha vida se cruzaram na minha vida e lhe acrescentaram algo, MUITO OBRIGADO!

Resumo

Com uma prevalência global estimada em 5,29% e com um rácio rapaz/rapariga de 3:1, a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), surge no panorama nacional e internacional como uma das mais comuns desordens neuro-comportamentais diagnosticadas na infância.

Tendo sido referida pela primeira vez há mais de um século, esta é uma desordem muito particular devido às três características que apresenta – hiperatividade, impulsividade e inatenção – que se revelam nos padrões comportamentais do dia a dia e que levam em muitos casos a uma redução tanto do desempenho educacional como da componente social, traduzindo-se em insucesso escolar, dificuldades de relacionamento com os colegas e nas relações com os adultos mais próximos (pais e professores).-

Esta monografia aprofunda os mecanismos neurofisiológicos por detrás da patologia e conhecidos até ao momento, evidenciando a necessidade de diagnóstico precoce desta perturbação do foro neuro-comportamental. Estando normalmente associada a comorbilidades, o diagnóstico diferencial das mesmas é essencial, sendo atualmente possível na maioria dos casos através da terapêutica não-farmacológica e farmacológica controlar os sintomas major, apesar de se tratar de uma perturbação atualmente sem cura. Sendo utilizados fármacos desde uma idade jovem, é necessário compreender os benefícios que resultam da terapêutica e quais os efeitos adversos que desta podem surgir. Além disso, colocar-se-á em evidência todas as medidas que o farmacêutico pode tomar, enquanto principal agente do medicamento, no aconselhamento e posterior melhoria da qualidade de vida destes doentes e respetivas famílias.

Palavras-chave: Alterações Comportamentais, Défice de Atenção, Impulsividade, Perturbação de Hiperatividade, Terapêutica Farmacológica.

Abstract

With an overall estimated prevalence of 5.29% and a ratio boy/girl of 3:1, the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) appears in the national and international scene as one of the most common diagnosed neurobehavioral disorders in the childhood.

This disorder has been reported for the first time more than a century ago, and it is recognized by the presence of its three main characteristics - hyperactivity, impulsivity, and inattention - which are revealed in the behaviour patterns of everyday life that leads in many cases to a reduction in educational and social performance, having impact not only in school failure, but also in relationship difficulties with colleagues, and with close adults (parents and teachers).

This dissertation deepens the neurophysiological mechanisms behind the pathology known until now and allows us to understand the need of an early diagnosis for this neuro-behavioral disorder. Once this disorder is usually related with comorbidities the differential diagnosis is essential. Nowadays, it is possible, in most cases, to control its major symptoms through both non-pharmacological and pharmacological treatment, despite being a disorder with no cure yet. Because drugs are used since a young age, it is necessary to understand the benefits that result from drug therapy and what adverse effects may also arise. It is also essential to perceive, how can the pharmacist, as the main drug agent, advise and work in order to improve the quality of life of these patients and their families.

Keywords: Attention-deficit/hyperactivity disorder, Impulsivity, Behaviour Disorder, Pharmacological Treatment

Índice

Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção	4
3.1 Designação e Definição	4
3.2 Contextualização Histórica	5
3.3 Dados Epidemiológicos.....	8
3.4 Fisiopatologia.....	9
3.5 Etiologia.....	19
3.5.1 Fatores Genéticos	19
3.5.2 Fatores Ambientais	22
3.5.3 Interação Gene-Ambiente.....	23
3.6 Diagnóstico	24
3.6.1 Diagnóstico de acordo com critérios do DMS-5	25
3.6.2 Diagnóstico de acordo com as normas orientadoras do ICD-10	28
3.6.3 Testes Complementares.....	31
3.7 Comorbilidades	32
3.7.1 Perturbação de Oposição e Desafio.....	32
3.7.2 Perturbação de Conduta	33
3.7.3 Perturbação Bipolar	33
3.7.4 Perturbação Disruptiva e da Regulação do Humor.....	34
3.7.5 Depressão e Ansiedade	35
3.7.6 Perturbações do Espectro do Autismo.....	36
3.7.7 Perturbação de Tiques	36
3.8 Terapêutica Não Farmacológica	37
3.8.1 Intervenção Comportamental e Educacional	38
3.8.2 <i>Neurofeedback</i>	44
3.8.3 Nutrição e Suplementação Alimentar	45
4. Terapêutica Farmacológica.....	51

4.1	Estimulantes do Sistema Nervoso Central.....	51
4.1.1	Anfetamina	52
4.1.2	Metilfenidato	55
4.1.3	Abuso de Substâncias.....	64
4.2	Não Estimulantes	66
4.2.1	Atomoxetina	67
4.2.2	Outros Fármacos utilizados na PHDA.....	73
4.3	Linhas Orientadoras da Terapêutica Farmacológica	75
4.4	Dados da Utilização da Terapêutica Específica para a PHDA em Portugal.....	79
5.	Papel do Farmacêutico	83
6.	Conclusão	85
7.	Bibliografia	87
8.	Anexos.....	94

Índice de Figuras

Figura 3.1 - Anatomia do encéfalo e de diversas regiões implicadas na PHDA; adaptado de (29)	11
Figura 3.2 - As três subregiões do PFC relacionadas com os 3 sintomas base da PHDA; adaptado de (28).....	12
Figura 3.3 - Circuitos neuronais implicados na PHDA; adaptado de (27)	13
Figura 3.4 - Neurotransmissão da dopamina; adaptado de (40)	16
Figura 3.5 - Neurotransmissão da noradrenalina; adaptado de (40).....	18
Figura 4.1 - Mecanismo de ação das anfetaminas, adaptado de (87)	54
Figura 4.2 – Estrutura química do Cloridrato de Metilfenidato; retirado de (44)	56
Figura 4.3 - Mecanismo de ação do metilfenidato, adaptado de (91)	57
Figura 4.4 - Estrutura química do cloridrato de atomoxetina, retirado de (44)	67
Figura 4.5 – Mecanismo de ação da atomoxetina, adaptado de (105).....	68
Figura 4.6 - Número de embalagens de metilfenidato e atomoxetina dispensadas em Portugal Continental entre 2003 e 2014, retirado de (102)	80
Figura 4.7 – Evolução do consumo de MPH em Portugal entre 2003 e 2014, em indivíduos com idades compreendidas entre os 5 e os 19 anos, retirado de (102)	81
Figura 4.8 – Análise geográfica do consumo de MPH em Portugal Continental, entre 2003 e 2014, retirado de (102).....	81

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Resumo de estratégias comportamentais a adotar na PHDA, adaptado de (15)	41
Tabela 4.1 - Medicamentos, comercializados em Portugal, cujo princípio ativo é o cloridrato de metilfenidato e respetivas informações clínicas; adaptado de (16,84–86,92–94).....	59
Tabela 4.2 - Medicamentos, comercializados em Portugal, cujo princípio ativo é o cloridrato de atomoxetina e respetivas informações clínicas; adaptado de (103,106)	70

Lista de Abreviaturas

5-HT	Serotonina
5-HTR1A	Recetores de serotonina do subtipo 1A
5-HTR2A	Recetores de serotonina do subtipo 2A
5-HTT	Transportador de serotonina
APA	Associação Americana de Psiquiátrica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ASD	Perturbações do Espectro do Autismo
ATX	Atomoxetina
BP	Perturbação Bipolar
CD	Perturbação de Conduta
COMT	Catecol-O-metiltransferase
D1R	Recetor de dopamina do subtipo D1
D2R	Recetor de dopamina do subtipo D2
D3R	Recetor de dopamina do subtipo D3
D4R	Recetor de dopamina do subtipo D4
D5R	Recetor de dopamina do subtipo D5
DA	Dopamina
DAT/DAT1	Transportador da dopamina
DGS	Direção Geral de Saúde
DHA	Ácido docosahexaenóico
DMDD	Perturbação Disruptiva e da Regulação do Humor
dMRI	Imagem de Difusão por Ressonância Magnética
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5ª edição
EPA	Ácido eicosapentaenóico

GABA	Ácido gama-aminobutírico
fMRI	Imagem por Ressonância Magnética Funcional
ICD-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde- 10ª revisão
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MAO	Monoamina oxidase
MPH	Metilfenidato
MRI	Imagem por Ressonância Magnética
NE	Noradrenalina
NET	Transportador de Noradrenalina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ODD	Perturbação de Oposição e Desafio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de positrões
PFC	Córtex Pré-frontal
PHDA (inglês:ADHD)	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (do inglês: Attention Deficit Hyperactivity disorder)
PUFA	Ácidos gordos polinsaturados
RAMs	Reações adversas ao medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TS	Síndrome de Tourette
VMAT	Transportadores de monoamina vesicular

1. Introdução

De acordo com os dados de prevalência resultantes do Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, as perturbações psiquiátricas afetam mais de um quinto da população portuguesa (1). O programa nacional para a saúde mental realizado pela Direção Geral de Saúde (DGS) revela, no documento “Saúde Mental em números-2014”, que os valores de prevalência das perturbações mentais em Portugal se apresentam muito elevados, estando na ordem dos 22,9%, sendo apenas comparáveis aos da Irlanda do Norte (23,1%), recentemente publicados no âmbito da *World Mental Health Survey Initiative*, dentro da Europa, e aos dos Estados Unidos da América (26,4%), fora da Europa (2).

Torna-se por isso pertinente estudar mais aprofundadamente as perturbações do foro psiquiátrico, nomeadamente uma das perturbações que segundo o Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental está entre as que apresentam uma das maiores percentagens de casos graves, a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) (1).

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é atualmente uma das mais comuns desordens neurocomportamentais diagnosticadas na infância, nomeadamente no início da idade escolar, que se crê que afete uma em cada vinte crianças e adolescentes na Europa (3–5).

O termo hiperatividade é reconhecido pela maioria da população e tem sido largamente abordado nos meios de comunicação social, sendo associado a uma criança mais irrequieta, impaciente e até mesmo arruaceira. Nem sempre as informações difundidas pelas revistas, jornais ou pela televisão, possuem rigor científico e sugerem muitas vezes que o diagnóstico de PHDA se trata de um rótulo recentemente criado. A comunidade científica sabe que esta entidade clínica existe como diagnóstico formal há cerca de 30 anos, tal como atualmente a conhecemos, sendo importante e necessário desmistificar os conceitos que a população tem presentes acerca da PHDA (6).

Segundo Biederman, a PHDA pode ser descrita como um padrão persistente de falta de atenção e/ou impulsividade-hiperatividade, com uma intensidade que é mais

frequente e grave que o observado habitualmente nos sujeitos com um nível semelhante de desenvolvimento, tendo sido comprovado a ocorrência nestes doentes de alterações estruturais, funcionais e bioquímicas em áreas que suportam as funções cognitivas nucleares. As disfunções funcionais revelam-se nos padrões comportamentais do dia a dia da criança levando em muitos casos a uma redução do desempenho educacional e a uma fraca competência na componente social (3,7,8).

Esta monografia tem como objetivo apresentar uma visão geral da PHDA, por forma a conseguir compreender a abordagem farmacológica para a mesma. Para isso é necessário identificar a sintomatologia base da patologia, contextualizar o seu aparecimento, bem como a população sobre a qual esta incide com maior prevalência. Pressupõe-se que para ocorrerem determinados sintomas, existam alterações do ponto de vista funcional e fisiológico, pretendendo-se identificar essas alterações e determinar a etiologia da perturbação. Para além disso, para que se possa definir que um indivíduo tem PHDA, é preciso efetuar o seu diagnóstico, sendo importante neste contexto compreender como é que este pode ser realizado e se existem comorbilidades associadas a esta entidade clínica.

Ainda no âmbito desta monografia será referida a terapêutica não farmacológica implementada, reforçando a necessidade de uma intervenção multidisciplinar e aplicada em vários contextos da vida do doente, bem como a utilização da terapêutica farmacológica, nomeadamente o uso de medicação estimulante e não estimulante para controlo da sintomatologia. Por último, e não menos importante, revelar-se-á de que modo o farmacêutico pode e deve intervir ativamente junto destes doentes e dos seus cuidadores, dado o facto de o diagnóstico ser realizado normalmente quando o indivíduo é ainda criança.

2. Metodologia

Esta dissertação de mestrado consiste numa revisão bibliográfica sobre a PHDA para que se disponha de informação detalhada e consistente sobre o tema, de forma a analisar a terapêutica farmacológica e não farmacológica atualmente utilizada na perturbação.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados como o PubMed, PubMed Central, Google Scholar, B-On e Web of Knowledge, permitindo o acesso a revistas e artigos científicos da área, tendo como base os termos: “Hyperactivity”, “ADHD”, “Attention Deficit/Hyperactivity Disorder”, “Methylphenidate”. Da informação recolhida foram considerados documentos em Português, Inglês e Espanhol, publicados desde 1993 até 2016.

Outra parte da informação foi obtida em livros e páginas de internet de instituições relevantes na área da Saúde como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), entre outros. Adicionalmente participei no 6º Simpósio PHDA que decorreu nos dias 14 e 15 de abril em Coimbra, subordinado ao tema “PHDA: da criança ao adulto”, onde obtive informação adicional sobre o que atualmente se faz nesta área.

Da informação recolhida foi selecionada para constar nesta monografia a informação científica mais atual e/ou relevante sobre o tema, encontrando-se a mesma referenciada no decorrer do presente trabalho.

3. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

3.1 Designação e Definição

Este distúrbio comportamental, para além de não apresentar uma definição simples devido à sua componente multifatorial, tem uma designação que é variável consoante o manual de diagnóstico que é adotado numa determinada localização geográfica (6,9,10).

Em Portugal é habitualmente denominada de PHDA, partindo este termo da tradução não literal do termo adotado nos Estados Unidos e de acordo com a quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DMS-5 – do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) da Associação Americana de Psiquiatria (APA – do inglês *American Psychiatric Association*), com a designação *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD). O termo ADHD é utilizado em larga escala nos artigos de cariz científico, bem como em entidades como o *National Institutes of Health* ou o NICE, nos Estados Unidos e em Inglaterra respetivamente. Com base na décima edição do manual de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (ICD-10) da OMS, este distúrbio é classificado como *Hyperkinetic disorder* (Desordem Hipercinética), sendo esta nomenclatura utilizada em menor escala a nível global. Apesar de ambas designarem em linhas gerais a mesma desordem neurológica, existem diferenças entre ambas quanto aos critérios de diagnóstico que empregam, conforme será abordado no decorrer desta dissertação. Um exemplo das diferenças de nomenclatura existentes, passa pelo termo empregue no Brasil, um país que apesar de ter a mesma língua que Portugal, utiliza o termo Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade ou Transtorno Hipercinético para designar este distúrbio (6,9,10).

A característica essencial da PHDA é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade impulsividade, que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento do indivíduo (6).

A desatenção pode manifestar-se de diversas formas comportamentais na PHDA, desde a falta de persistência, divagação na realização de tarefas, dificuldade na

manutenção da concentração e desorganização. É muito importante compreender que este padrão comportamental existe sem que hajam comportamentos desafiantes por parte da pessoa ou sem que esta demonstre falta de compreensão das tarefas (6).

A hiperatividade traduz o excesso de atividade, isto é, uma atividade motora excessiva em situações em que não é apropriado, havendo uma inquietação/agitação geralmente muito evidente nas crianças com a desordem. Nos adultos, a hiperatividade pode manifestar-se por uma inquietação excessiva ou por esgotarem os outros com o excesso de atividade que revelam (6).

A impulsividade refere-se a ações precipitadas num determinado momento, não premeditadas, e que têm um potencial negativo para o indivíduo, tal como atravessar a rua sem olhar convenientemente. Muitas vezes, a impulsividade pode traduzir-se num desejo de recompensa imediata por uma ação, por intrusão social (por exemplo, interrompendo os outros de forma excessiva ou em conversas alheias) e na tomada de decisões a longo prazo sem pensar nas consequências a curto prazo (por exemplo, candidatar-se a uma posição para a qual não tem as competências académicas necessárias) (6).

3.2 Contextualização Histórica

Nos dias de hoje, a população em geral crê que a PHDA é uma moda para definir crianças com um comportamento mais irrequieto e desatento que o normal, sendo comum ouvir-se relativamente a esta perturbação uma frase como “no meu tempo não existiam hiperativos, só crianças mais rebeldes”. No entanto, existem indícios que revelam que crianças com comportamentos que são atualmente descritos como PHDA existem há pelo menos 200 anos (11).

A referência mais antiga à hiperatividade e desatenção reporta-se a Melchior Adam Weikard, médico Alemão, que em 1775 inclui no seu livro *Der Philosophische Arzt* um capítulo denominado “atenção inconstante”, revelando nessa altura que “uma pessoa desatenta tem de se concentrar no seu tópico por um período mais longo e de forma mais insistente que outras”. Outra das primeiras descrições da perturbação foi

atribuída a Alexander Crichton, um médico escocês que, em 1798, caracterizou no seu livro “Atenção e suas doenças”, a desordem como “a incapacidade de prestar atenção a qualquer objeto com um grau necessário de constância”. A sua análise passa pela identificação dos sintomas de hiperatividade, desatenção e impulsividade, revelando um enorme detalhe para a época, apesar das suas descrições não refletirem inteiramente o conceito atual de PHDA (12).

Já no século XIX, o psiquiatra alemão Heinrich Hoffmann, publica em 1844 um livro de histórias ilustradas para o seu filho de 3 anos, em que relata histórias de crianças irrequietas e distraídas. Em 1902, George Frederic Still, um dos pioneiros da pediatria britânica, descreve 43 crianças na sua prática clínica que apresentam problemas na manutenção da atenção e caracteriza-as como agressivas, desafiadores, resistentes à disciplina e excessivamente emocionais. Ele acreditava que estas crianças tinham um defeito no controlo da moral e que se tratava de algo crónico na maioria dos casos. Ele reporta os comportamentos destas crianças numa publicação na revista *Lancet*, que recordam os sintomas e comportamentos que hoje em dia consideramos PHDA (11,13).

Foi no século XX que se começou a descrever os sintomas de forma mais consistente e ordenada o que conduziu à criação do conceito “lesão cerebral mínima”, que se generalizou de 1930 a 1950. Foi pela primeira vez, em 1923, que este conceito surgiu por Franklin Ebaugh, tendo por base uma relação dos sintomas com uma lesão cerebral ligeira e distinguindo assim estas crianças das que padeciam de lesões cerebrais graves que envolviam paralisia cerebral ou atraso mental. Crê-se que o facto de ter ocorrido uma epidemia de encefalite letárgica entre 1917 e 1928, que afetou aproximadamente 20 milhões de pessoas, provocou em algumas crianças sequelas que conduziram a comportamentos hiperativos e daí o surgimento do conceito de “lesão cerebral mínima” e também do termo “desordem comportamental pós-encefálica” que surgiu para descrever os efeitos residuais nestas pessoas (12).

Em 1932, os médicos alemães Franz Kramer e Hans Pollnow referem-se à “doença hipercinética na infância”, referindo como principal sintoma das crianças afetadas uma marcada inquietação motora. Referem que estes sintomas já tinham sido observados e descritos por outros autores, mas evidenciam o facto de esta desordem não ter sido distinguida de outras doenças com sintomas semelhantes, como por

exemplo dos efeitos residuais da epidemia da encefalite. As descrições destes médicos correspondem aos 3 sintomas base da PHDA como a conhecemos e de acordo com Kramer e Pollnow, estas crianças não conseguem ficar quietas por um segundo, estando sempre a correr para trás e para a frente, a trepar os móveis e revelando descontentamento quando dissuadidas a agir dessa forma. Isto revela uma descrição dos sintomas motores muito consistente com a atual classificação, sendo o que mais impressiona para a época (12).

Apesar das descrições de Kramer e Pollnow, a hipótese de que as lesões cerebrais mínimas levam a desordens de comportamento encontra-se bem estabelecida. Só em 1960 se revelam firmemente muitas críticas ao conceito de “lesão cerebral mínima”, nomeadamente o facto de se considerar que qualquer criança que apresente um desvio comportamental tem uma lesão cerebral mínima, mesmo quando tal não é demonstrado a nível neurobiológico. Também se levantam críticas quanto aos testes usados para determinar o dano cerebral. Tendo isto em conta, em 1963 um grupo de estudos de neurobiologia da criança de *Oxford* analisou crianças com o diagnóstico de “lesão cerebral mínima”, referindo que uma examinação mais aprofundada revela ausência de danos anatómicos cerebrais e de evidências ou história de ferimento, o que contraria a aplicação da nomenclatura usada até então e leva a que disfunções na função cerebral sejam a evidência para a aplicação do diagnóstico. Com base nestes factos o termo “lesão cerebral mínima” passa a “disfunção cerebral mínima”, permitindo, esta definição, caracterizar o problema como algo que não afeta os níveis de inteligência da criança (12).

A primeira incorporação desta perturbação neuro-comportamental em nomenclatura médica oficial e como critério de diagnóstico ocorreu há 50 anos na 2ª edição do manual DMS em 1968, com o termo “Reação hipercinética da criança”. Este conceito era definido como sendo uma desordem caracterizada por hiperatividade, inquietação, distração e défice de atenção, especialmente em crianças pequenas, diminuindo este comportamento normalmente na adolescência. A ênfase na hipercinésia subsiste ainda hoje na classificação adotada pelo ICD-10 (9,10,12,14).

Só na classificação seguinte do DMS, na 3ª edição publicada em 1980, se estabelece uma nova designação mais assente na perturbação de atenção do que na

hiperatividade, como mecanismo central da patologia, que se passa a designar segundo este manual por “Perturbação de défice de atenção: com e sem hiperatividade”. A designação PHDA foi implementada a partir de 1987 na 3ª edição revista do manual DSM, tendo sido a partir deste manual que se estabeleceram os fundamentos de diagnóstico semelhantes aos atuais. Apesar de estarem já estabelecidas nestes manuais as bases de diagnóstico das perturbações de comportamento das crianças, estas eram ainda analisadas, na sua maioria das vezes, à luz da corrente dominante da psicologia e psiquiatria que se baseava em conceitos psicodinâmicos, atribuindo-se muitos dos comportamentos a relações familiares conturbadas (15,16).

Um novo desenvolvimento deu-se nos anos 90 em que se reconheceu que a perturbação não é exclusiva das crianças, possuindo muitas vezes um carácter crónico, que leva a que perdure durante a idade adulta. O estudo de Zametkin em 1990, conseguiu demonstrar diferenças significativas no metabolismo da glucose cerebral de adultos com PHDA em comparação com os controlos, tendo inovado pela utilização de estudos de neuroimagem (17).

Em Portugal, só em 1996 se deu a grande mudança no reconhecimento desta perturbação, aquando da realização das primeiras jornadas de Neurologia Pediátrica com a presença de vários nomes internacionais da área (16).

3.3 Dados Epidemiológicos

Os estudos de prevalência da PHDA são variados, sendo que existem algumas discrepâncias entre os valores revelados pelas diversas publicações. Uma das causas das principais diferenças nas taxas de prevalência da PHDA nas várias regiões, e mesmo a nível global, parece dever-se às diferentes práticas diagnósticas e metodológicas. Outra das causas pode passar pelas variações culturais e a consequente atitude para com a PHDA ou na interpretação dos comportamentos das crianças. Um exemplo disso prende-se com as taxas de identificação clínica nos Estados Unidos da América para as populações afro-americanas e latinas que tendem a ser mais baixas do que as da população caucasiana, o que revela que as avaliações de sintomas podem ser influenciadas pelo grupo cultural da criança e do informador ou seja, aquilo que

determinada comunidade considera padrão no comportamento dum criança apresenta um carácter subjetivo (6).

É consistente na maioria dos estudos, o facto de que, quando o diagnóstico é feito a partir do DMS, tende a revelar valores mais elevados de prevalência dos que os valores obtidos aquando do uso dos critérios do ICD (6,9,10,18,19).

Segundo a APA, a desordem ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos (6). De acordo com Connolly at all, a percentagem da população com PHDA é cerca de 6 a 7%, tendo este valor ficado estável durante as últimas décadas (20).

Os dados recolhidos em estudos de prevalência das desordens mentais na Europa revelam que a PHDA apresenta uma taxa de prevalência à volta de 5% entre os 5 e os 17 anos, o que equivale a cerca de 3,3 milhões de pessoas afetadas por esta perturbação, só na Europa (21).

Este mesmo estudo revela ainda que o rácio rapaz/rapariga é de 3:1. No entanto, o rácio homem/mulher de 3:1 é obtido não só na Europa, como em estudos de prevalência global (21).

Segundo Barkley, o rácio 3:1 decai com a idade, passando a verificar-se uma prevalência mais semelhante entre ambos os géneros, e que entra em concordância com o rácio homem/mulher de 1,6:1 apresentado no manual DMS-5 relativamente aos adultos. De acordo com vários estudos nesta área podemos concluir que a PHDA é mais frequente em indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino (6,22).

Apesar das alterações que a PHDA provoca no comportamento serem mais evidentes enquanto criança, vários estudos indicam que em cerca de 50% dos casos a PHDA persiste na idade adulta (23).

Outro facto muito consistente assenta numa maior probabilidade de indivíduos do sexo feminino apresentarem primariamente características de desatenção (6).

3.4 Fisiopatologia

A melhor maneira de compreender uma patologia é reconhecer as suas consequências a nível fisiológico, no entanto, quando estas se remetem ao foro

neuroológico é necessário detetar quais as redes neuronais e os circuitos bioquímicos envolvidos nos processos cognitivos afetados, para além das alterações a nível estrutural que possam existir. Assim sendo, afigura-se uma tarefa complexa a compreensão da fisiopatologia da PHDA, por não existir uma teoria unificadora a este respeito, apesar de se verificar uma progressão tremenda de conhecimento da patologia nos últimos anos, graças ao avanço do conhecimento científico e da tecnologia (22).

Neste sentido, muito têm contribuído os avanços ao nível da neurociência, que através dos estudos de investigação por neuroimagem funcional e estrutural como a Tomografia por emissão de positrões (PET), a Imagem por Ressonância Magnética (MRI), Imagem por Ressonância Magnética Funcional (fMRI) e a Imagem de Difusão por Ressonância Magnética (dMRI) que tentam conectar as falhas que o indivíduo apresenta a nível da função cognitiva, do controlo executivo, da memória de trabalho, entre outras que estão intimamente ligadas à perturbação, com as regiões neuronais que despoletam estas mesmas desregulações comportamentais (22).

A PHDA é o reflexo de pequenas alterações ao nível da estrutura e funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC).

A nível estrutural, a hipótese inicial sugere que a redução da função cerebral se deve à redução do volume cerebral tanto da substância cinzenta como branca do cérebro, levando a défices cognitivos ao nível da atenção, rapidez de processamento de resposta e outros comportamento observados na PHDA. Os estudos de imagem cerebral comprovam a sua ocorrência nestes casos, bem como: um atraso no desenvolvimento cortical, uma espessura cortical diminuída em quase todo o córtex, e uma redução de volume em várias regiões cerebrais (22,24–28). Na figura 3.1, encontram-se devidamente localizadas diversas regiões cerebrais, das acima descritas, como estando envolvidas na PHDA.

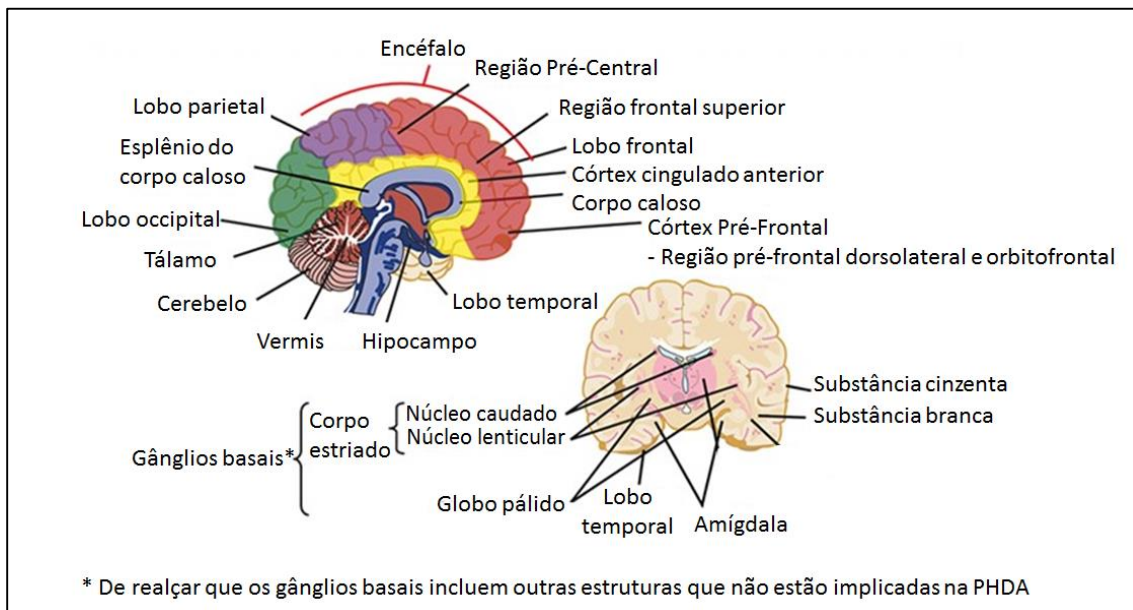


Figura 3.1 - Anatomia do encéfalo e de diversas regiões implicadas na PHDA; adaptado de (29)

Atualmente, algumas regiões cerebrais têm vindo a ser identificadas como áreas primárias na perturbação tais como o córtex pré-frontal (PFC do inglês *prefrontal cortex*), o núcleo caudado, o corpo caloso e o cerebelo, já que é nessas regiões mais proeminente uma redução volumétrica (24–28).

O PFC tem sido alvo de diversos estudos que revelam que este córtex tem funções específicas, estando as porções do hemisfério esquerdo relacionadas com a produção da linguagem enquanto as do hemisfério direito estão mais associadas à regulação da atenção, emoções e comportamento (30,31).

Uma correlação entre os três sintomas base da PHDA e as três subregiões do PFC tem sido estudada (figura 3.2), levando-se à associação de que: o PFC dorsolateral funciona como regulador da atenção e consequentes alterações levam aos sintomas de inatenção; o PFC inferior direito funciona como regulador do comportamento e alterações podem levar aos sintomas de impulsividade e hiperatividade; e o PFC ventromedial funciona como regulador da resposta emocional (32).

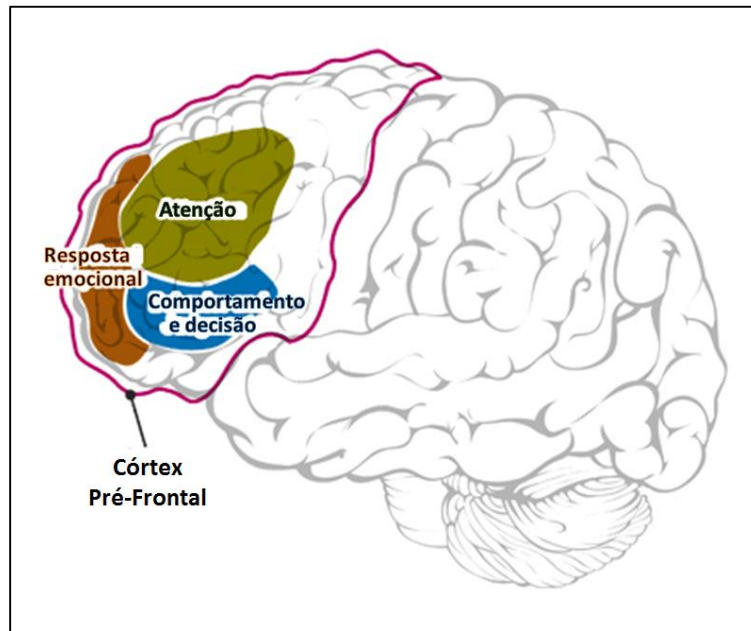


Figura 3.2 - As três subregiões do PFC relacionadas com os 3 sintomas base da PHDA; adaptado de (28)

O PFC regula a atenção, direcionando os nossos recursos para o que é relevante, sendo que crianças com PHDA demonstram dificuldades em conseguir uma atenção sustentada e são facilmente cativadas por estímulos que consideram mais relevantes, designando-se isto por desregulação da atenção “top-down”. Os estudos de imagem revelam nos doentes com a perturbação, uma redução do tamanho e atividade funcional do PFC direito, bem como maior desorganização das conexões neuronais entre esta região e outras estruturas cerebrais e uma mais lenta maturação pré-frontal (30). Os pacientes com PHDA apresentam sintomas semelhantes aos documentados em casos de lesões agudas no PFC direito (31).

Relativamente à espessura cortical cerebral, um estudo por Shaw *at al.* comparou a espessura cortical de 223 crianças com PHDA com 223 crianças controlo da mesma idade e saudáveis (sem doenças neurológicas ou psiquiátricas), por MRI, tendo as trajetórias de crescimento sugerido que, as crianças com PHDA atingem a mesma espessura cortical que uma criança controlo, mas com um atraso entre 2-5 anos. Estes atrasos de maturação foram detetados nas regiões frontal, parietal e temporal, sendo consistentes com outros estudos e informações até agora obtidas relativamente à perturbação que indicam uma maturação cerebral tardia e onde nem sempre se atingem os níveis de maturação ideais (22,24,27).

Os núcleos da base, nomeadamente o núcleo caudado apresenta-se com uma volumetria reduzida, sendo que estes gânglios desempenham um papel crucial nos comportamentos direcionados a um objetivo, motivação, processamento de recompensa e controlo motor, o que está de acordo com as disfunções cognitivas dominantes na PHDA (27).

À estrutura cerebral implicada na PHDA corresponde um conjunto consistente de circuitos neuronais, que se foca nos circuitos prefrontal-estriatal-cerebelar e que está de acordo com as estruturas cerebrais já referidas, apesar de outras regiões posteriores também se considerarem na perturbação (27,33). Na figura 3.3, que se apresenta a seguir, encontram-se representados importantes circuitos como o frontoparietal, o frontoestriatal dorsal e o mesocorticolimbico, bem como as alterações funcionais que a eles se remetem (27,33).

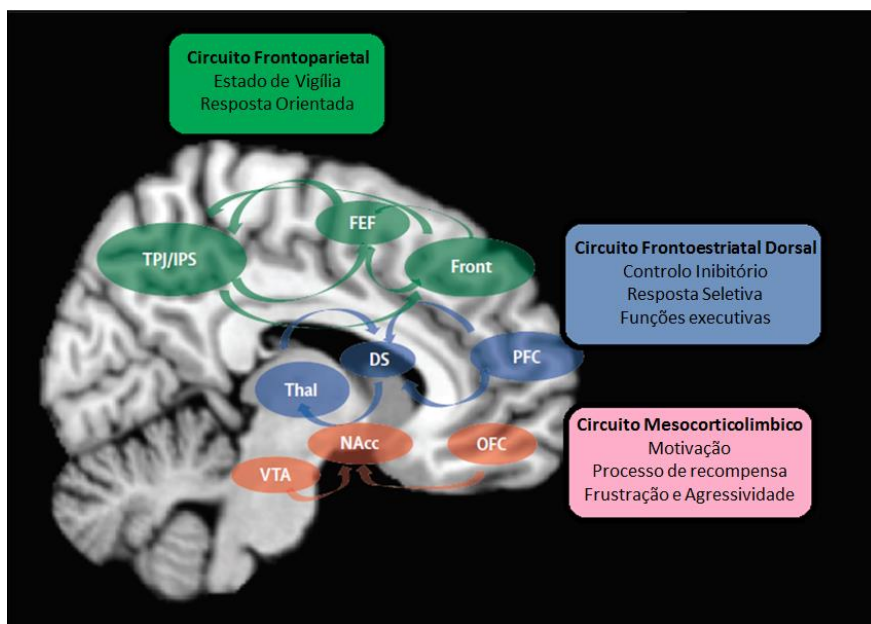


Figura 3.3 - Circuitos neuronais implicados na PHDA; adaptado de (27)

O circuito frontoparietal engloba os lobos frontais (front), incluindo a área motora suplementar, o campo ocular frontal (FEF) e a junção temporal/parietal e o sulco parietal inferior (TPJ/IPS). A este circuito estão subjacentes os processos de atenção que incluem a alteração e orientação da atenção. O circuito Frontoestriatal Dorsal engloba o Córtex Pré-Frontal Dorsal (PFC), o corpo estriado dorsal (DS) e o tálamo (Thal), sendo estes circuitos fundamentais no controlo inibitório. O circuito mesocorticolimbico engloba o córtex orbitofrontal (OFC), corpo estriado ventral e núcleo accumbens (NAcc), a área tegmental ventral (VTA) e hipocampo anterior. Estes circuitos estão ligados aos processos emocionais e de recompensa.

Os estudos funcionais são consistentes com os estudos estruturais quanto à implicação dos sistemas fronto-corticais. Dois estudos semelhantes recorrendo a dMRI

encontraram uma fraca organização dos circuitos mesocorticolímbicos na região orbitofrontal (27).

Anormalidades na ativação neuronal têm sido reveladas em vários estudos demonstrando reduções significativas de ativação em várias regiões frontais do cérebro incluindo o córtex cingulado, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex pré-frontal inferior, bem como outras regiões do córtex parietal (34,35).

De acordo com Mills *at al.* as interações talâmico-estriatais e talâmico-corticais estão alteradas em crianças com PHDA. Alterações de conectividade entre o tálamo e os gânglios basais podem refletir-se na sinalização aferente do tálamo para o córtex, sendo que os resultados deste estudo apontam as alterações nas vias cortico-estriatais-talâmicas como a base das falhas ao nível de controlo cognitivo e de adaptação comportamental observadas nas crianças com PHDA (36).

Após uma análise neuroanatômica e funcional é importante compreender, a nível bioquímico, a influência dos neurotransmissores, recetores, proteínas e enzimas na PHDA. Apesar dos detalhes completos da sua cinética e interação não estarem ainda completamente elucidados, sabe-se que esta rede neuronal e as regiões cerebrais já referidas são extremamente sensíveis aos neurotransmissores catecolaminérgicos como a dopamina (DA) e noradrenalina (NE) que atuam em conjunto numa série de recetores tanto ao nível pré como pós-sináptico (28).

As teorias propostas como base neuronal da PHDA são fundamentadas em modelos de desregulação dos caminhos de interação neuronal, como a teoria do estado hipodopaminérgico, em que um estado de baixos níveis de dopamina leva teoricamente a alterações ao nível da sensibilidade à recompensa se ocorrer no núcleo accumbens, ao nível da hiperatividade se ocorrer no corpo estriado e uma diminuição do controlo inibitório quando as alterações ocorrem no PFC (37).

A dopamina está envolvida na motivação (incluindo a recompensa e a punição), movimento, flexibilidade e estabilidade, tendo também outros papéis como a memória de trabalho, atenção sustentada e ponderação nas ações interpessoais (38). Seguindo a libertação de dopamina das vesículas pré-sinápticas, foi descoberto que a dopamina apresenta recetores específicos pós-sinápticos que podem modular as funções dos

neurónios, sendo que tanto a inibição como a estimulação dependem dos recetores da dopamina e de sistemas mensageiros secundários (37).

Há 5 tipos de recetores no neurónio pós-sináptico de dopamina, sendo no PFC os recetores mais proeminentes os que pertencem a família D1, da qual fazem parte os recetores D1 (D1R) e D5 (D5R). Existe uma segunda família de recetores dopaminérgicos, a D2, da qual fazem parte os recetores D2 (D2R), D3 (D3R) e D4 (D4R). (38) Vários estudos têm revelado que a densidade de recetores de dopamina é menor que o normal, em doentes com PHDA em várias regiões do cérebro (22). Estudos de imagem revelam que existe uma diminuição de D2R e D3R no núcleo caudado em adultos com PHDA nas regiões subcorticais, o que sugere que uma redução de atividade de DA nesta região cerebral tem uma correlação com os sintomas de inatenção (32).

Foram também identificados recetores de dopamina na célula pré-sináptica que possibilitam o mecanismo de feedback para uma regulação precisa dos níveis dopaminérgicos, existindo uma recaptção da fenda sináptica para o citoplasma pré-sináptico pelo transportador da dopamina (DAT – do inglês *dopamine transporter*) e também através de metabolismo intracelular neuronal pelas monoamina oxidases (MAO – do inglês *monoamine oxidase*) ou extracelular pelas catecol-O-metiltransferases (COMT - do inglês *catechol-o-methyl transferase*) (37,39). Sabe-se também que a dopamina é transportada para vesículas sinápticas pelos transportadores de monoamina vesicular (VMAT do inglês *vesicular monoamine transporter*) e que a enzima dopamina β-hidroxilase dentro das vesículas converte DA em NE (37). Através da figura 3.4, é possível compreender a ligação entre os vários recetores e metabolitos que possibilitam a neurotransmissão da DA.

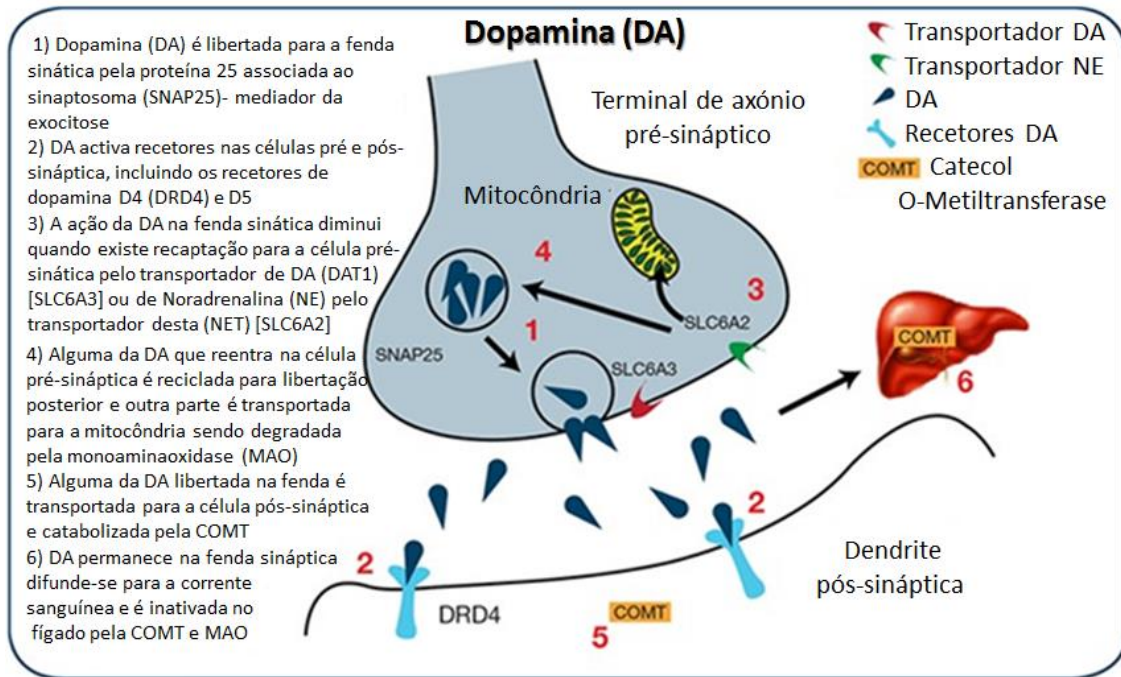


Figura 3.4 - Neurotransmissão da dopamina; adaptado de (40)

O DAT é sugerido como o mais importante determinante na concentração e duração de ação da DA durante a sinapse. Em áreas cerebrais em que a concentração de DA, de DAT e a densidade de receptores de DA são semelhantes entre estruturas, como acontece com o núcleo accumbens, núcleo caudado e corpo estriado, acredita-se que a DAT é o maior mediador (em força e duração) de sinalização da DA. Em áreas em que o rácio de DAT/receptores de DA é baixo, acredita-se que a DA seja retirada da fenda sináptica por mecanismos alternativos como difusão ou por intermédio de outros transportadores, como o transportador de noradrenalina (NET). Uma das áreas onde se verifica um baixo rácio de DAT e receptores de DA é no córtex frontal (32).

A maioria das evidências apontam no sentido de que um excesso de DAT pode ser o motivo causador do aparente estado hipodopaminérgico nos pacientes com PHDA. A relevância das densidades relativas e o papel das proteínas transportadoras em regiões específicas do cérebro necessita ainda de maior investigação (32).

Tem sido implicada na PHDA não só a desregulação da DA mas também de NE, já que ambos modulam a atividade dos circuitos fronto-estriato-cerebelares, o que afeta a função executiva do indivíduo (39). A modulação dos neurotransmissores dopaminérgicos na região pré-frontal foi já em 1979 comprovada, a partir de um estudo

realizado em macacos, documentando que a depleção de DA e NE do PFC é fundamental na função cognitiva deste e com efeitos semelhantes à própria remoção do córtex (32).

O PFC requer um nível ótimo de DA e NE para funcionar corretamente, já que níveis muito baixos (em situação de fadiga) ou muito elevados (em situação de stress) prejudicam significativamente a regulação emocional e comportamental. A maioria das alterações decorrentes da desregulação de NE e DA no PFC devem-se às ações que estes neurotransmissores exercem maioritariamente sobre os adrenoreceptores α -2A e D1R, respetivamente. Isto não exclui o facto de os D1R estabelecerem tanto afinidade com DA como com NE, nem que outros adrenoreceptores como α -1 e β estabeleçam afinidade com NE. O que acontece é que a afinidade é mais elevada entre os D1R e a DA tal como acontece entre os recetores adrenérgicos α -2 e NE (31).

Relativamente aos recetores sabe-se que existindo estimulação do D1R pela DA por excesso ou por defeito a função do PFC é prejudicada, bem como que D4R possui maior afinidade para NE, podendo a estimulação deste recetor inibir a secreção de ácido gama-aminobutírico (GABA) no PFC e, como tal, o papel desta interação na modulação das funções cognitivas e executiva necessita de maior clarificação (32).

Ainda relativamente ao sistema adrenérgico foi descoberto que os recetores adrenérgicos α -2 no PFC dorsolateral estão envolvidos no controlo inibitório da atividade locomotora (41).

Recorrendo à figura 3.5, é possível visualizar com detalhe os vários intervenientes na neurotransmissão da noradrenalina.

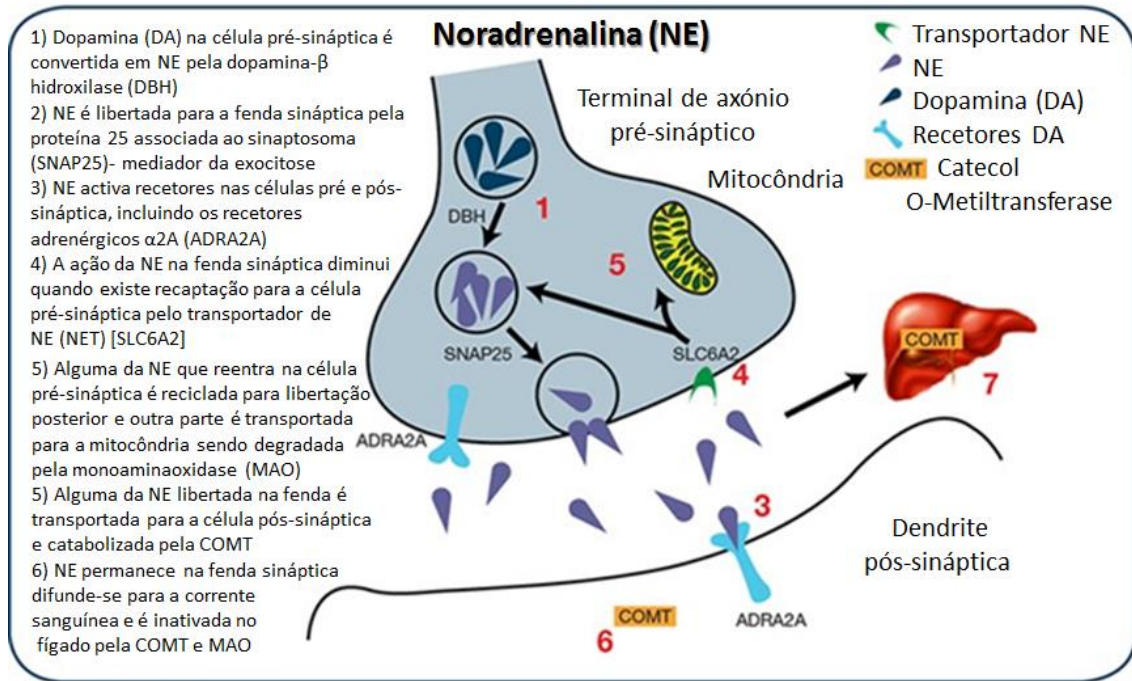


Figura 3.5 - Neurotransmissão da noradrenalina; adaptado de (40)

Uma outra monoamina transmissora que parece estar ligada intimamente à PHDA é a serotonina (5-HT) já que várias hipóteses sugerem que uma deficiência crónica de disponibilidade da serotonina pode contribuir para a sintomatologia da PHDA, sendo corroborado por estudos em humanos e animais que indicam que baixos níveis de síntese de 5-HT estão associados a rácios mais elevados de agressão e impulsividade (42).

A serotonina é um modulador da dopamina, já que o transportador de serotonina (5-HTT) é também capaz de transportar DA. Neste sentido, Oades *et al.* refere que pacientes com PHDA apresentam uma redução de 25% de capacidade da ligação dos 5-HTT. Para além disso Oades *et al.* menciona que a fraca atenção e redução de desempenho em tarefas *stop-signal* (que servem para medir a resposta inibitória/controlo dos impulsos) estão relacionadas com a redução da ligação de 5-HT com 5-HTT em crianças com PHDA (42–44).

O PFC apresenta elevada densidade de receptores de serotonina do subtipo 1A (5-HTR1A) e receptores de serotonina do subtipo 2A (5-HTR2A), bem como o córtex orbitofrontal o qual é muito dependente dos níveis de 5-HT, já que a depleção de 5-HT nesta região resulta em desregulações emocionais (43). Assim, considera-se que o

circuito orbitofrontal e estriatal regulam o comportamento, hiperatividade e impulsividade e existe uma interação com a neurotransmissão dopaminérgica anormal na PHDA. Inibidores da recaptção seletiva da serotonina, o L-Triptofano (aminoácido precursor da 5-HT) e medicação não estimulante, atuam em alguns casos de PHDA, de forma positiva sobre o sistema serotoninérgico (44).

Em suma, ocorre uma inibição da atividade noradrenérgica fronto-cortical e uma inibição dopaminérgica e adrenérgica marcadas nas estruturas estriatais, bem como alterações nos circuitos ascendentes de dopamina no sistema límbico, não estando ainda completamente esclarecidos os circuitos e neurotransmissores envolvidos na PHDA (38).

3.5 Etiologia

A PHDA é uma perturbação de etiologia multifatorial que se pensa resultar de uma interação de fatores de risco que vão desde o meio ambiente, à genética e até ao temperamento do indivíduo, criando desta forma uma suscetibilidade neurobiológica para a perturbação (6).

A PHDA não está associada a características físicas específicas, embora as taxas de anomalias físicas mínimas (como por exemplo, hipertelorismo caracterizado por palato muito arqueado, implantação baixa das orelhas) possam ser relativamente elevadas (6).

3.5.1 Fatores Genéticos

Os fatores genéticos têm um fator preponderante em grande parte das patologias e a PHDA não é exceção, revelando a hereditariedade 60-75% de influência para a perturbação. Neste sentido procuram-se diferenças no ADN (ácido desoxirribonucleico) dos indivíduos com PHDA que justifiquem a presença da patologia (45,46).

Sabe-se que indivíduos com familiares de primeiro grau com PHDA apresentam maior probabilidade de apresentar a mesma condição. De forma a estabelecer o risco de incidência de PHDA em parentes de 1º grau (pais, irmãos e filhos), em 1990, Biederman *et al.*, efetuaram um estudo no qual comparavam o risco entre pacientes

com PHDA e suas famílias e a população em geral. De entre 457 familiares em primeiro grau de crianças e adolescentes, os riscos de PHDA, bem como de desordens de humor e de carácter antissocial, revelaram-se cerca de 5 a 6 vezes superiores no caso de familiares de crianças com PHDA comparativamente aos controlos (47).

Esta concordância genética foi também estabelecida através do estudo de gémeos homozigóticos e heterozigóticos com PHDA em comparação com gémeos controlos, sendo que uma concordância entre gémeos homozigóticos tem de se revelar mais elevada para que esta premissa se conclua. Estudos revelaram cerca de 79% de concordância em 37 gémeos monozigóticos e 32% em 37 gémeos dizigóticos do mesmo género. Em consonância com estes dados, surgiram também estudos de adoção que suportam a base genética da PHDA (47).

Existem alguns genes que revelam correlação com a PHDA, tendo sido reportado em diversos estudos alterações na sua maioria em genes que codificam para moléculas envolvidas na sinalização das catecolaminas. Os genes que têm sido maioritariamente reportados nos diversos estudos como relacionando-se com a PHDA são os seguintes:

- Genes dos recetores D1, D4, D5 de dopamina (genes DRD1, DRD4 e DRD5);
- Gene do transportador da dopamina (DAT é codificado pelo gene SLC6A3, mais conhecido como gene DAT1);
- Gene do transportador de noradrenalina (NET é codificado pelo gene SLC6A2);
- Gene do transportador de serotonina (5-HTT é codificado pelo gene SLC6A4);
- Gene do recetor 2A de serotonina (gene HTR2A) e o haplótipo G/A da variante genética 1B de serotonina (gene HTR1B);
- Gene do recetor adrenérgico α -2A (gene ADRA2A);
- Gene da dopamina- β hidroxilase (gene DBH);
- Gene da proteína 25 associada ao sinaptossoma (gene SNAP-25);

- Gene de recetores metabotrópicos do glutamato (gene GMR);

não sendo estes, no entanto fatores causais necessários ou suficientes (46,48).

Um dos genes relacionados com o sistema dopaminérgico é o gene que codifica o D4R, que se apresenta em pacientes com PHDA com uma sobreexpressão, já que o gene associado a este recetor se encontra repetido 7 vezes. Os polimorfismos dos genes que codificam o D4R, D5R e DAT têm sido reportados como causadores da diminuição funcional do sistema dopaminérgico que leva às desregulações comportamentais observadas (22).

O gene do DAT, mais conhecido como DAT1, foi o candidato inicial para as investigações genéticas já que a proteína transportadora foi descoberta como sendo a inibida pelos estimulantes usadas no tratamento da PHDA. Nesse sentido vários estudos sobre a DAT1 foram realizados, tendo um dos primeiros realizado por Cook *et al.*, em 1995, descoberto que homens homozigóticos para a repetição alélica de 10 cópias da unidade de repetição de 40 pares de base, apresentam níveis de impulsividade mais elevado que os outros homens do grupo de estudo (22,49).

A COMT degrada a dopamina e a noradrenalina, sendo por isso também alvo de estudos genéticos neste âmbito. O gene codificador da COMT está localizado no cromossoma 22q11 e contém o polimorfismo Valina/Metionina no codão 158, sendo que o alelo Metionina está associado a uma redução de 40% na atividade enzimática do PFC. Múltiplos estudos têm demonstrado que pessoas com PHDA que têm o alelo metionina têm rácios mais elevados de comportamentos disruptivos, antissociais e de agressividade do que as que apresentam Valina (22).

Através de estudos de associação de ligação (do inglês *linkage association studies*) que permitem a identificação de regiões cromossómicas que contêm genes que se correlacionam com a desordem dentro das famílias, foi possível definir certas regiões cromossómicas como 5p13, 6q12, 11q22-25, 16q13 e 17p11 que contêm genes implicados na etiologia da perturbação (46,49).

As descobertas de um dos mais amplos estudos genéticos em PHDA conduzido até à data, o *Image Project*, refere que amostras muito maiores (à volta de 10.000 a

20.000 indivíduos) são necessárias para detetar efeitos significativos de outros genes (46).

Os estudos de associação do genoma (do inglês *genome-wide association studies*) que detetam variações no genótipo associados a polimorfismos num único nucleótido (do inglês *single nucleotide polymorphism*), têm falhado em demonstrar associações que sejam significativas após múltiplos testes. Assim, a hipótese genética mais plausível é uma mistura de genes dominantes e recessivos que agem nos complexos padrões de transmissão poligénica (49).

Em suma, avanços notáveis têm-se sucedido nas últimas décadas no campo da genética e da genómica, no entanto atualmente não existe nenhum marcador genético identificado para o diagnóstico da PHDA já que é difícil implicar um gene específico com toda a certeza devido à diversidade e complexidade da perturbação (22).

3.5.2 Fatores Ambientais

Os fatores ambientais estudados na PHDA classificados como pré, peri e pós-natais, acredita-se contribuir em cerca de 20 a 25% para a génese da PHDA (6,49).

Os fatores pré-natais estão associados ao estilo de vida durante a gravidez, por exemplo, crê-se que uma exposição ao álcool induza anomalias na estrutura cerebral, nomeadamente ao nível do cerebelo, podendo estas crianças tornarem-se hiperativas, impulsivas e em risco para uma série de desordens psiquiátricas. Uma mãe fumadora leva a um risco 2,7 vezes superior de a criança desenvolver a perturbação, podendo isto dever-se a um efeito nos recetores nicotínicos, que modulam a atividade dopaminérgica (49).

Fatores perinatais estão também implicados, de entre os quais se pode destacar o facto de crianças com muito baixo peso à nascença (menos de 1500g) apresentarem um risco 2 vezes superior de terem PHDA. De todos os fatores estudados, a exposição ao tabaco durante a gravidez e o baixo peso à nascença/prematuros são os que se revelam mais consistentes nos estudos com base em estudos empíricos (6,47,49).

Entre os fatores pós-natais, a subnutrição e dieta deficitária têm sido propostas na PHDA, nomeadamente um desregulação da ingestão dos ácidos gordos essenciais

ômega-3 e ômega-6, apesar de serem necessários mais dados e evidências que mostrem um maior significado clínico neste sentido. Também o mesmo se aplica às propostas sobre deficiência de ferro, privação social no período pós-natal, efeito dos aditivos alimentares, existência de alergias alimentares, sensibilidade ao glúten, deficiências dos níveis das hormonas tiroideias e de iodo (46,49).

Relativamente aos padrões de interação familiar na primeira infância, sabe-se atualmente que têm muito pouca probabilidade de influenciar o aparecimento da perturbação, sendo que podem contribuir para o desenvolvimento secundário de problemas de conduta (6).

Outras possíveis influências nos sintomas e fatores de risco para a PHDA podem ser a ocorrência de algum trauma a nível cerebral, doenças exantemáticas virais (como por exemplo a varicela e rubéola), anemia materna durante a gravidez, existência de défices visuais e auditivos, anomalias metabólicas, perturbações do sono e epilepsia (6,46).

3.5.3 Interação Gene-Ambiente

Os estudos mais recentes focam-se num modelo de interação multifatorial entre a genética e o ambiente, em que se focam nos efeitos conjuntos de variações genéticas em determinados genes (como o gene que codifica a DR4 e o gene DAT1) e os correlacionam com o abuso de substâncias no decorrer do período pré-natal. Neste âmbito tem-se demonstrado que fumar durante a gravidez está associado à combinação de hiperatividade e inatenção em crianças geneticamente suscetíveis (49).

O primeiro estudo gene-ambiente da PHDA foi desenvolvido em 2003, tendo-se estudado a interação entre a exposição pré-natal à nicotina e alteração genética ao nível da DAT1, mais especificamente na região que contém um número variável de sequências repetidas de ADN (VNTR do inglês *Variable Number of Tandem Repeats*). Os resultados do estudo indicaram que portadores homozigóticos da alteração de 10 repetições do alelo e que foram expostos ao fator pré-natal referido, mostravam mais sintomas de impulsividade e hiperatividade (50).

Estas interações têm sido também investigadas em relação ao gene associado ao 5-HTT, tendo sido feita uma descoberta interessante neste âmbito num estudo que associa os alelos da zona polimórfica 5-HTTLPR do gene 5-HTT com os níveis de adversidade na infância, procurando uma associação com os níveis de delinquência na vida adulta. Os resultados deste estudo revelam que indivíduos com o alelo “ll”, os mais geneticamente suscetíveis, têm maior risco de desenvolver PHDA mesmo na ausência de adversidade na infância e que indivíduos com genótipo de baixo risco, ou seja que apresentam o alelo “ss” ou “sl”, estão mais predispostos a desenvolver PHDA na infância quando expostos a eventos adversos na infância (50,51).

As replicações deste tipo de estudos que envolvem a componente genética e ambiental falham muitas das vezes, devido possivelmente à heterogeneidade da PHDA o que leva a que estas interações sejam ainda pouco claras.

3.6 Diagnóstico

Quando existe a suspeita de que uma criança tem PHDA, seja por suspeita clínica decorrente da observação do médico, ou por informação relatada pelos pais, deve-se procurar fazer o diagnóstico através de consulta, entrevista clínica, questionários e/ou testes específicos, para além de se recorrer a critérios de manuais de diagnóstico (16).

O diagnóstico da PHDA é um diagnóstico clínico, ou seja, não existe um marcador único ou exame que explique ou identifique a existência da perturbação. Como tal, recorrem-se a manuais de diagnóstico que compilam a sintomatologia preponderante na perturbação, não existindo atualmente um manual único de diagnóstico. Os dois manuais pelos quais se podem seguir critérios de diagnóstico atualmente são o DMS-5 ou então através das normas orientadoras do ICD-10 (6,9,10).

Qualquer que seja o método de diagnóstico, aquando da aplicação dos critérios de diagnóstico deve realizar-se também uma avaliação completa do doente obtendo a sua história clínica completa, incluindo antecedentes familiares e pessoais que podem ser significativos para o diagnóstico, bem como informações acerca do desenvolvimento psicomotor enquanto criança, o que ajuda a enquadrar os sintomas e a despistar outros problemas associados. Assim, um diagnóstico formal assenta não só na existência de um ou mais sintomas, mas sim numa análise multidisciplinar do indivíduo (6,10).

Segundo um estudo publicado, em 2013 por Hodgkins *at al.*, com dados recolhidos de 779 pacientes da Europa, os critérios de diagnóstico mais usados incluem o DMS usado em 55,7% dos casos (434 em 779), o ICD em 46,3% (361/779) e a escala de avaliação de Conners em 49,4% (385/779), sendo que os médicos usaram muitas vezes mais do que um critério de diagnóstico (52).

De seguida apresentam-se os critérios de diagnóstico do DMS-5 e de seguida as normas orientadoras do IDC-10. De salientar que em Portugal, o diagnóstico é na sua maioria efetuado segundo o DMS-5 (16).

3.6.1 Diagnóstico de acordo com critérios do DMS-5

Qualquer pessoa em determinada altura se pode sentir mais irrequieta, impulsiva ou mais ativa que o normal, no entanto, de acordo com o DMS-5, referimo-nos à PHDA quando esse excesso de atividade tem um carácter persistente, ou seja, mantém-se ao longo das 24 horas do dia num intervalo superior a 6 meses, interferindo com a vida diária da pessoa, tanto ao nível das relações sociais como do trabalho ou dos estudos (6).

Como já referido, a PHDA revela-se normalmente durante a infância, estando vários sintomas presentes antes dos 12 anos, o que revela que a apresentação clínica durante a infância é normalmente consistente e significativa. Com uma sintomatologia que se revela numa idade tão jovem torna-se difícil definir o momento de início de forma precisa. Quando se trata do diagnóstico em adultos é pouco confiável a sua recordação e o mais sensato será obter informação auxiliar, por exemplo das pessoas mais próximas durante a sua infância. As manifestações têm de estar presentes em mais que um contexto (por exemplo, casa, trabalho, escola), sendo que podem variar consoante o ambiente em questão. É fundamental no diagnóstico, qualquer que seja a idade do indivíduo, consultar pessoas que o tenham visto dentro do contexto (6).

Os sinais da PHDA podem ser mínimos ou até mesmo ausentes quando a pessoa se encontra: sob a ação de recompensas frequentes para comportamentos adequados; sob supervisão das suas ações de forma constante; num contexto diferente do habitual; a realizar atividades do seu interesse; sob influência de estímulos externos como por

exemplo *tablet*, televisão ou telemóvel ou está em situações em que está frente a frente só com uma pessoa, como é o caso do consultório médico (6).

Os critérios de diagnóstico da PHDA presentes na 4ª Edição revista do DMS, publicada em 2002, classificavam a PHDA dentro do domínio das Perturbações Disruptivas do Comportamento e de Défice de Atenção, conjuntamente com outras duas perturbações: Perturbação de Oposição e a Perturbação do Comportamento. Atualmente com a publicação do DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 2013) a PHDA foi classificada dentro das Perturbações Neurodesenvolvimentais, dado o acumular de evidências científicas que demonstram a natureza neurobiológica desta perturbação. No anexo 1, encontram-se os critérios de diagnóstico segundo o DMS-5 (6).

Em suma, os critérios de inclusão do DMS-5 para o diagnóstico da PHDA passam por identificar seis manifestações de desatenção ou de hiperatividade-impulsividade; existência de sintomas com duração superior a 6 meses; alguns dos sintomas com início antes dos 12 anos de idade; as manifestações têm de estar presentes em dois ou mais ambientes sociais; existirem evidências claras de interferência ou redução da qualidade do funcionamento laboral, académico e social; e a sintomatologia não pode ser atribuível a outra perturbação do foro psiquiátrico ou do desenvolvimento (6).

A partir dos critérios apresentados, é possível classificar 3 subtipos de PHDA:

- Apresentação Combinada (PHDA-C): ocorre quando estão preenchidos o CRITÉRIO A1 (Desatenção) e o CRITÉRIO A2 (Hiperatividade-Impulsividade) durante os últimos 6 meses;
- Apresentação Predominantemente de Desatenção (PHDA-D): ocorre quando está preenchido o CRITÉRIO A1 (Desatenção), mas não o CRITÉRIO A2 (Hiperatividade-Impulsividade) durante os últimos 6 meses;
- Apresentação Predominantemente de Hiperatividade-Impulsividade (PHDA-HI): ocorre quando está preenchido o CRITÉRIO A2 (Hiperatividade-Impulsividade), mas não o CRITÉRIO A1 (Desatenção) durante os últimos 6 meses (6).

De acordo com a frequência e intensidade dos comportamentos de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que a criança exibe, é possível, de acordo com o DMS-5, especificar a gravidade atual, a qual pode ser classificada como:

- “Ligeira: estão presentes poucos, se alguns, sintomas excedentes em relação aos necessários para efetuar o diagnóstico e os sintomas não resultam em défices mínimos do funcionamento social ou ocupacional”.
- “Moderada: estão presentes sintomas ou défice funcional entre ligeiro e grave”.
- “Grave: estão presentes muitos sintomas excedentes em relação aos necessários para efetuar o diagnóstico ou vários sintomas que são particularmente graves ou os sintomas resultam num défice marcado do funcionamento social ou ocupacional” (6).

É ainda possível que a PHDA se encontre em remissão parcial se os critérios inicialmente presentes deixarem de existir nos 6 meses prévios a nova avaliação, mas mesmo assim houver compromisso funcional significativo a nível social, académico ou ocupacional (6).

Aquando duma apresentação predominantemente de Hiperatividade-Impulsividade, verifica-se que a impulsividade pode ser motora, verbal ou cognitiva. É importante distinguir esta perturbação da atividade física normal das crianças, sendo que na PHDA a atividade é quase permanente, incontrolável quer do próprio quer por imposição de terceiros, surgindo em situações inoportunas e sem motivo concreto (6).

De acordo com o DMS-5 existem ainda outras duas categorias, a PHDA com Outra Especificação e a PHDA Não Especificada. A PHDA com Outra Especificação aplica-se a “apresentações nas quais os sintomas característicos de PHDA que causam angústia ou incapacidade clinicamente significativas no funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento predominam, mas não preenchem todos os critérios para perturbação de hiperatividade/défice de atenção ou qualquer outra das perturbações da classe diagnóstica das perturbações do neurodesenvolvimento, sendo usada em situações em que o médico escolhe comunicar a razão específica pela qual a apresentação não preenche os critérios para PHDA ou qualquer outra perturbação específica”. A PHDA Não Especificada aplica-se a “apresentações nas quais os sintomas

característicos de PHDA que causam angústia ou incapacidade clinicamente significativas no funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento predominam, mas não preenchem todos os critérios para PHDA ou qualquer outra das perturbações da classe diagnóstica das perturbações do neurodesenvolvimento, sendo usada em situações em que o médico escolhe não especificar a razão pela qual não são preenchidos os critérios para PHDA ou para uma perturbação do desenvolvimento específica, e inclui apresentações nas quais não existe informação suficiente para efetuar um diagnóstico mais específico” (6).

3.6.2 Diagnóstico de acordo com as normas orientadoras do ICD-10

Segundo as normas orientadoras presentes no ICD-10 da OMS, a desordem hipercinética – como é por este manual designada a perturbação- tem um início precoce (habitualmente nos 5 primeiros anos de vida e antes dos 7 anos de idade) e refere-se a crianças que apresentam uma combinação de hiperatividade, comportamento mal modulado com marcada desatenção, falta de persistência no desenvolvimento das tarefas, nomeadamente naquelas que implicam persistência ao longo do tempo e que exigem um envolvimento cognitivo. Estes défices na persistência e na atenção devem ser diagnosticados apenas se forem excessivos para a idade e QI da criança (9).

De acordo com o ICD-10, a hiperatividade implica uma inquietação excessiva, em especial em situações que requerem calma relativa, sendo que dependendo da situação a criança pode envolver correr, saltar, levantar-se do lugar quando é esperado que fique sentada ou mesmo quando permanece no lugar pedido está sempre a remexer-se. O padrão para julgamento deve ser que a atividade é excessiva no contexto do que é esperado na situação e por comparação com outras crianças da mesma idade e quociente de inteligência (9,10).

A OMS refere que crianças com transtorno hipercinético têm tendência para passar de uma atividade para a outra sem acabar nenhuma; apresentam uma atividade global desorganizada, descoordenada e excessiva; são crianças mais propensas a acidentes e situações que envolvem algum perigo, por serem impulsivas; estão sujeitas a problemas disciplinares ou infrações por desafio das regras e apresentam-se mais

inibidas socialmente com outras crianças levando ao seu isolamento ao contrário do comportamento que revelam perante os adultos que é bastante desinibido (9,10).

Segundo este manual, a desordem é difícil de ser reconhecida antes da idade de entrada na escola devido à ampla variação normal de comportamentos das crianças antes dos 5/6 anos e considera que somente níveis extremos da desordem podem levar a um diagnóstico em crianças pré-escolares. Os sintomas usualmente persistem pelos anos escolares até à vida adulta, apesar de muitos indivíduos mostrarem uma melhoria gradual na diminuição da atividade e aumento dos níveis de atenção. O diagnóstico da desordem hipercinética pode ainda ser feito na vida adulta, sendo os fundamentos os mesmos, mas a atenção e a atividade devem ser julgadas com referência às normas apropriadas de desenvolvimento para a respetiva idade (9,10).

Foram referidos até este momento uma série de sintomas referidos no ICD-10, no entanto o diagnóstico é realizado segundo uma série de normas orientadoras que se encontram compiladas no anexo 2 (9,10).

Dentro da categoria das desordens hipercinéticas (F90), a classificação da perturbação de acordo com o ICD-10 pode ser dividida nas seguintes categorias:

- Distúrbios de atividade e atenção (F90.0): quando existem critérios de desordem hipercinética, sem que existam critérios para desordem de conduta (F91);
- Desordem de conduta hipercinética (F90.1): quando tanto os critérios de desordem hipercinética (F90) como os critérios de desordem de conduta (F91) estão presentes;
- Desordem hipercinética não especificada (F90.9): esta é uma categoria residual e que não é recomendada, exceto quando existe uma falta de diferenciação entre F90.0 e F90.1, mas em geral os critérios para F90 estão preenchidos (9,10).

Os fatores de exclusão aquando do diagnóstico são desordens de ansiedade (F41 ou F93.0); desordens de humor (F30-F39); desordens invasivas do desenvolvimento (F84) e esquizofrenia (F20) (9,10).

Os maiores problemas de diagnóstico passam pela diferenciação da Desordem Hiperativa da existência de problemas de conduta/comportamentais, já que graus mais leves de hiperatividade e desatenção são comuns nas desordens de conduta. Assim sendo, quando os critérios para Distúrbios de atividade e atenção (F90.0) estão satisfeitos, a desordem hiperativa é diagnosticada com prioridade sobre a desordem de conduta, mas quando aspectos de ambos estão presentes e se a hiperatividade é invasiva e grave, Desordem de conduta hiperativa (F90.1) deve ser o diagnóstico (9,10).

O ICD-10 reconhece que nos anos mais recentes o uso do termo de diagnóstico PHDA para esta desordem tem sido amplamente promovido, mas defende que esse termo não é usado no ICD-10 porque isso implica um conhecimento do processo psicológico que é atualmente desconhecido e também considera que o termo PHDA sugere a inclusão de crianças ansiosas, preocupadas ou distraídas/apáticas, crianças estas cujos problemas são provavelmente diferentes. Ainda de acordo com este manual, um diagnóstico diferencial é de extrema importância nestes casos, já que as comorbidades são comuns nestas situações (9,10).

As diferenças entre o DMS-5 e o ICD-10 passam por um diagnóstico mais restritivo pelo ICD-10 já que não permite o diagnóstico sem a presença significativa de hiperatividade, exigindo simultaneamente os 3 sintomas base (desatenção, hiperatividade e impulsividade); o ICD-10 inclui desordens de ansiedade e do humor como diagnósticos de exclusão enquanto que o DMS-5 os classifica como comorbidades; e o ICD-10 requer que os critérios sejam preenchidos de forma plena, no mínimo, em dois contextos diferentes enquanto que o DSM-5 exige a presença de sintomas em mais do que um contexto. É fácil de compreender, com as duas formas de diagnóstico acima descritas que utilizando as normas orientadores do ICD-10, apenas os casos mais graves são diagnosticados e não existe um diagnóstico dos casos em que predomina a desatenção (6,9,10,47).

Apesar das diferenças entre os dois manuais, ambos usam critérios de diagnóstico que consistem nos mesmos 18 sintomas e identificam 2 sintomas base que se refletem na falta de atenção e em comportamentos hiperativo-impulsivos (53).

Uma das preocupações relativamente a ambos os critérios de diagnóstico, prende-se com o facto de não refletirem de forma adequada as diversas áreas da vida do adulto potencialmente implicadas na perturbação, correndo-se o risco de não se conseguir identificar adultos com a perturbação. Desta forma os clínicos devem ser flexíveis na aplicação dos critérios atuais de PHDA em adultos, já que estes vêm a sua vida afetada consideravelmente pela perturbação e beneficiam em muito dum correto diagnóstico e posterior tratamento (54).

3.6.3 Testes Complementares

Para além dos manuais de diagnóstico recorre-se a questionários de avaliação, entrevistas e testes psicológicos para avaliar a PHDA (16,22).

Quando a fonte de informação são os adultos uma das escalas de avaliação usadas é a de Conners, funcionando como instrumento de avaliação em idade entre os 3 e 17 anos, existindo duas escalas em versão completa e reduzida – uma versão para pais e outra para professores (*Conners Parent Rating Scales Revised* e *Conners Teacher Rating Scales Revised*). A versão completa com 80 itens de avaliação avalia os níveis de atenção sustentada, impulsividade, desatenção, problemas cognitivos, hiperatividade, ansiedade/timidez e problemas sociais. Este teste permite obter uma avaliação completa integrando os vários contextos em que a criança apresenta dificuldades (22,55).

A aprendizagem requer atenção e os testes psicométricos ajudam a definir os níveis de função cognitiva. Por forma a realizar uma avaliação cognitiva, isto é para avaliar o impacto das diferentes competências e a capacidade das crianças de aprendizagem, a Escala de Inteligência de Wechsler para crianças (do inglês *Wechsler Intelligence Scale for Children*) que é constituída por uma bateria de provas que permitem obter por estimativa as diferentes capacidades intelectuais da criança. Isto é importante aquando da aplicação de critérios de diagnóstico como os apresentados pelo ICD-10. As crianças com PHDA demonstram pontuações relativamente baixas neste teste como reflexo da inatenção e distração que apresentam durante o processo de aprendizagem (16,47).

3.7 Comorbilidades

Em crianças e adultos que preenchem os critérios para a PHDA, cerca de 67 a 80%, apresentam uma segunda patologia neurológica que coexiste com a referida. A presença de comorbilidades, isto é de outras patologias associadas, tem um alto impacto funcional e exige um diagnóstico diferencial para que se possa obter um plano de tratamento adequado às perturbações em causa (22).

Exemplos disso são a Perturbação de Oposição e Desafio (ODD do inglês *Oppositional Defiant Disorder*), que ocorre de acordo com o DMS-5 em aproximadamente metade das crianças com apresentação combinada e em cerca de um quarto das crianças que apresentam predominantemente sintomas de desatenção; a Perturbação de Conduta (CD do inglês *Conduct Disorder*) que ocorre em cerca de um quarto das crianças e adolescentes com apresentação combinada; na maioria das crianças e adolescentes às quais é diagnosticada a Perturbação Disruptiva e da Regulação do Humor (DMDD do inglês *Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) revelam-se sintomas que também preenchem os critérios para PHDA; as perturbações de ansiedade e perturbação depressiva major ocorrem numa minoria de indivíduos com PHDA, mas mais frequentemente do que na população geral, entre outras (6).

De seguida, é possível obter mais informação sobre algumas das patologias que podem coexistir com a PHDA.

3.7.1 Perturbação de Oposição e Desafio

A ODD pode ser definida como um padrão persistente de comportamentos desafiadores e desobedientes que estão presentes nas relações sociais da criança, principalmente com figuras de autoridade. Segundo Barkley, é frequente encontrar nas crianças com PHDA outros desafios e dificuldades, sendo o comportamento de desafio e oposição o mais frequente e o principal responsável pela dificuldade da criança na regulação das emoções, ocorrendo entre 45 a 84% dos casos (22). O comportamento nestes casos é caracterizado por negatividade, hostilidade e desafio, existindo uma resistência às tarefas laborais e escolares, bem como às imposições dos outros. Estes sintomas têm de ser diferenciados da aversão à escola ou a tarefas mentalmente exigentes devido à dificuldade em manter o esforço mental, do esquecimento de

instruções e da impulsividade dos indivíduos com PHDA (6). Estes casos ultrapassam aquilo que pode ser considerado “mau comportamento” podendo o indivíduo ser rancoroso ou vingativo, assumindo comportamentos de discussão e conflito até com os próprios colegas, o que pode influenciar de forma negativa o funcionamento social e escolar (16).

3.7.2 Perturbação de Conduta

A CD descrita pela primeira vez em 1968, na 2ª Edição do manual DMS, tem como característica essencial um padrão de comportamento persistente e repetitivo no qual os direitos básicos de outros, regras ou normas de relacionamento social são violados. As crianças e adolescentes com esta perturbação, que se estima ocorrer entre 15-56% dos casos, têm pouca preocupação com os sentimentos, desejos e bem-estar dos outros, apresentam uma baixa tolerância à frustração e exibem irritabilidade, imprudência e um temperamento explosivo. Assim, sendo muito semelhante à ODD, neste caso os critérios de diagnóstico passam por agressão a outras pessoas ou a animais, prejuízo ou destruição da propriedade, roubo ou furto e violações graves a regras (22,56).

Satterfield *et al.* examinaram o histórico criminal de 179 crianças com PHDA e 75 controlos num período de 30 anos, concluindo que quase 30% das crianças com PHDA foram condenadas por ofensas (17% considerados crimes graves) enquanto que os controlos só 8% foram condenados por ofensas (2,7% considerados crimes graves), sendo que para além disso os crimes graves em particular, eram mais frequentes em indivíduos que tinham PHDA e CD (22).

3.7.3 Perturbação Bipolar

A perturbação Bipolar (BP do inglês *bipolar disorder*) apresenta-se nos indivíduos por concentração pobre, atividade e impulsividade aumentada de forma episódica, em períodos de vários dias de cada vez. Sintomas como irritabilidade, discurso acelerado, distração constante e aumento de energia são comuns à bipolaridade e à PHDA. Apesar disso, é possível fazer um diagnóstico diferencial destas patologias já que apesar de

existirem sintomas semelhantes, a BP é acompanhada de humor elevado e com mudanças significativas dentro do mesmo dia, bem como sentimentos de grandiosidade, diminuição do sono e desinibição sexual (6).

Esta perturbação é rara em crianças e adolescentes, sendo normalmente diagnosticada na idade adulta como demonstrado em alguns estudos que referem que o primeiro episódio maníaco ocorre em 50% dos casos por volta dos 25 anos de idade. No entanto, mesmo em crianças, a labilidade de humor apresentada é identificada como episódio maníaco, o qual apresenta uma duração de 4 dias ou mais e serve de indicador clínico da BP (22,57).

É reconhecido pela comunidade científica que as crianças com BP apresentam elevada comorbilidade com a PHDA e que o tratamento destes casos deve ser feito a nível farmacológico, primariamente no sentido de regular o distúrbio de humor antes de ser efetuada medicação específica para a PHDA (como os estimulantes) (57).

3.7.4 Perturbação Disruptiva e da Regulação do Humor

A DMDD é caracterizada por irritabilidade invasiva e intolerância à frustração, tendo sido incluída no DSM-5 para dividir as crianças que exibem irritabilidade persistente e crónica, relativamente às crianças que apresentam perturbação bipolar clássica, isto é episódica, ou seja, se um doente alguma vez teve um episódio maníaco não deverá ser feito o diagnóstico de DMDD. A impulsividade e atenção desorganizada não são características essenciais nesta situação, no entanto a maioria das crianças e adolescentes com DMDD têm sintomas que preenchem os critérios de PHDA (6,22).

É de realçar que este diagnóstico não pode coexistir com a ODD, BP ou perturbação explosiva intermitente, mas pode coexistir com a perturbação depressiva major, perturbação de défice de atenção com hiperatividade, CD ou com perturbação de uso de substâncias (6,22).

Tratando-se de uma nova categoria de classificação ainda não existem muitos estudos em que se recorra à nova aplicação diagnóstica, no entanto está bem estabelecido que crianças com PHDA frequentemente apresentam dificuldades de regulação emocional e de humor, sendo isto corroborado por um estudo publicado em

2016 por Mulraney *et al.* que mostra que 39 das 179 crianças (21,8%) com PHDA preenchem também os critérios para DMDD (58,59).

3.7.5 Depressão e Ansiedade

A depressão pode surgir associada à PHDA revelando-se em crianças e adolescentes por sintomas tão diversos como alterações alimentares, alterações do sono, irritabilidade, humor instável, e extrema sensibilidade à falha. Em crianças mais pequenas denota-se por birras excessivas por exemplo, enquanto que nos adolescentes denota-se pela presença de comportamentos desviantes como consumo de substâncias ilícitas ou comportamentos autodestrutivos. Este quadro de depressão nos jovens com PHDA surge devido a situações de fadiga, frustração e desânimo que se desenvolvem nas relações com a família, na escola ou no meio social e que acabam por baixar os níveis de autoestima. Existe efetivamente um risco acrescido de depressão em indivíduos com PHDA, comparativamente com os pares da mesma faixa etária, revelando valores na ordem dos 20%-30% de quadros de depressão associados à PHDA (16,22).

Estudos de comparação de crianças com PHDA - com e sem depressão - com os controlos saudáveis revela que crianças com PHDA e depressão não são tão diferentes de crianças somente com PHDA ao nível de hiperatividade e problemas de comportamento, mas por seu lado apresentam mais problemas ao nível das competências sociais. A relação entre PHDA, depressão e suicídio é muito complexa, devendo por isso existir terapêuticas adicionais nestas situações (16,22).

Algumas crianças e adolescentes com PHDA apresentam perturbação de ansiedade, sendo a prevalência relatada entre 25 a 50% nesta população, o que se revela elevado em comparação com a população pediátrica em geral que mostra uma prevalência entre os 6-20% (22). Existem múltiplos fatores que podem originar uma perturbação de ansiedade sendo que quem vive com PHDA pode desenvolver ao longo do tempo sentimentos de frustração, incapacidade, dificuldade em fazer e manter amizades e fraco desempenho escolar. Em alguns casos existem queixas físicas reais, mas que não apresentam causa orgânica, como dores de cabeça, náuseas, ou dores abdominais (16).

3.7.6 Perturbações do Espectro do Autismo

As Perturbações do Espectro do Autismo (ASD do inglês Autism Spectrum Disorder) que também podem coexistir com a PHDA, encontram-se no DMS-5 como uma categoria que engloba o autismo, a Perturbação de Asperger e a Perturbação Desintegrativa da Infância e Perturbações. Em ambos os casos as competências sociais são pobres existindo neste âmbito problemas de adaptação, dificuldade de autocontrolo, de resolução de conflitos e de seguimento de instruções, para além de revelarem falhas de atenção, de memória e de controlo executivo. Assim, podemos sumarizar que os sintomas comuns às duas patologias são a desatenção, a disfunção social e a dificuldade de controlo de comportamento (6,47). Com base nestas semelhanças, vários estudos foram desenvolvidos recentemente em gémeos e em elementos da mesma família, suportando a teoria de que a PHDA e ASD partilham um fator genético comum (60).

Apesar de semelhantes, será importante distinguir a disfunção social e rejeição por pares, observadas nos indivíduos com PHDA da falta de envolvimento social, isolamento e indiferença relativamente às pistas faciais e tonais de comunicação, que se revelam nos indivíduos com ASD. Por exemplo, as crianças com ASD podem exibir birras devido à incapacidade de tolerar mudanças, em contraste com crianças com PHDA que podem portar-se mal ou fazer uma birra durante uma transição importante devido ao fraco autocontrolo e impulsividade (6,60).

3.7.7 Perturbação de Tiques

Outra das comorbilidades coexistentes com a PHDA são os tiques. Na categoria dos tiques inclui-se o Síndrome de Tourette que é uma patologia muito estudada no âmbito das comorbilidade associadas à PHDA. O tique é de acordo com o DMS-5 uma vocalização (tique vocal) ou um movimento súbito, inesperado, rápido, estereotipado e não rítmico (tique motor), que tende a ocorrer de uma forma repetitiva, recorrente e de forma não controlável. Parece ocorrer de uma forma irresistível, mas poderá ser

suprimido por um período de tempo variável. No caso do Síndrome de Tourette (TS do inglês *Tourette Syndrome*), este passa pela presença de dois ou mais tiques motores (por exemplo, piscar os olhos e encolher os ombros) e pelo menos um tique vocal (por exemplo, gritar uma frase ou palavra) que ocorrem de forma frequente e pelo menos no intervalo de um ano, com um início antes da idade adulta (6).

A relação entre a PHDA e os tiques é bidirecional já que aproximadamente 20% dos indivíduos com PHDA apresentam critérios diagnósticos para perturbações de tiques e a prevalência de PHDA em indivíduos com TS é reportada em cerca de 55%. Uma das questões mais levantadas relativamente a esta comorbilidade refere-se ao tratamento farmacológico da PHDA poder exacerbar os tiques, nomeadamente a medicação estimulante (31).

Neste sentido, vários estudos reportam que na maioria dos doentes com PHDA e TS, o uso de estimulantes não leva a um aumento significativo de tiques, apesar de efetivamente existirem casos pontuais de pacientes nos quais ocorre um aumento dos tiques quando tratados com estimulantes. Assim, a medicação específica da PHDA pode ser usada em caso de coexistência de PHDA e TS, por forma a melhorar a qualidade de vida destes indivíduos (61).

3.8 Terapêutica Não Farmacológica

Aquando de uma situação de diagnóstico impõe-se a dúvida de como tratar, e sendo geralmente diagnosticada na infância, os pais perguntam-se o que poderão fazer para ajudar a criança a superar da melhor maneira os obstáculos do dia a dia. A forma de tratamento mais efetiva revela-se aquela que aposta numa intervenção multidisciplinar que combina terapia comportamental juntamente com a terapêutica farmacológica (22).

A intervenção não farmacológica junto do doente pode ser feita por profissionais de diversas áreas da saúde nomeadamente da psicologia clínica, da psicologia educacional, da psicomotricidade e da pedopsiquiatria, que trabalhando em simbiose geram as ferramentas necessárias para que o doente e todos aqueles que o rodeiam (pais, professores, família) consigam gerir os principais sintomas da PHDA. Dado que o diagnóstico é feito na sua maioria na infância, no âmbito deste trabalho refere-se

maioritariamente à intervenção que deve ser feita junto das crianças, apesar de os mesmos métodos poderem ser aplicados a todos os indivíduos, adaptando-os simplesmente à idade respetiva (16).

3.8.1 Intervenção Comportamental e Educacional

As intervenções a nível comportamental têm sido estudadas nas últimas décadas e apresentam-se como uma forma consistente de tratamento não farmacológico e psicossocial (62).

Relativamente à área da psicologia clínica, deve ser realizada uma intervenção por parte do psicólogo tanto ao nível do doente como dos seus familiares, que se revela necessária para que existam alterações ao nível comportamental, cognitivo e emocional. Dessa forma são proporcionadas ferramentas que levam a uma aprendizagem da regulação do comportamento e da mente em determinadas situações, bem como uma intervenção ao nível da ansiedade, stress, desmotivação e até baixa autoestima que muitas vezes os doentes apresentam (62).

As técnicas a nível cognitivo que devem ser aplicadas ao doente partem do princípio base de que a forma como pensamos afeta o nosso comportamento, devendo existir uma alteração da atividade cognitiva para que surjam alterações a nível comportamental. Pretende-se que a criança com PHDA aprenda a pensar de forma sequencial, isto é, que aplique a autoinstrução por visualização das várias alternativas e antecipação das consequências dos seus atos, por forma a tomar as decisões no seu quotidiano, sendo que para isso estes ensinamentos devem ser postos em prática no seu contexto social habitual. Para as crianças, a melhor forma de aplicação destas técnicas será através de jogos lúdicos que levem a que uma criança, na resolução de problemas, consiga responder às seguintes perguntas: “Qual é o meu problema?”, “Qual é o meu plano?”, “Estou a fazer bem ao seguir o meu plano?”, e que ao verificar a resposta possa reforçar o comportamento ou corrigi-lo. Para que a criança consiga usar as autoinstruções anteriores em vários contextos, o ideal é que pais e professores ajudem as crianças na concretização destas (16,62).

Ainda neste sentido são fornecidas ferramentas ao nível da organização de tarefas, gestão e planeamento do seu tempo, para que aprendam, por exemplo, a manter controlo dos seus pertences e a realizar listas de verificação das tarefas que têm para realizar para que seja mais fácil manter o rumo das tarefas diárias que têm a concretizar. Uma outra técnica a aplicar por forma a controlar os comportamentos impulsivos e a agitação motora, é o relaxamento que pode ser feito até como recompensa no final de cada sessão de psicologia (16,62).

É necessário intervir também a nível emocional já que estas crianças ficam afetadas emocionalmente dadas as dificuldades acrescidas no contexto familiar, escolar e na interação que estabelecem a nível social. É possível a criança aprender a identificar os seus sentimentos e emoções, bem como os dos outros – algo que crianças com PHDA revelam sérias dificuldades – orientando o terapeuta a criança no sentido de conseguir um autocontrolo do comportamento através da regulação emocional. Uma técnica eficaz neste sentido é o uso do psicodrama (representação dramática) através do qual é possível à criança revelar alguns dos seus sentimentos. Aquando da terapia familiar, que envolve as pessoas mais próximas da criança, geralmente os pais e os irmãos, deve-se procurar atingir um equilíbrio do sistema familiar, que sofre grande impacto devido aos comportamentos disruptivos da criança (16).

Um outro processo aplicado passa pelo treino do comportamento parental (do inglês *Behavioral Parent Training*) que tenta proporcionar aos pais uma série de competências que visam promover a relação pai-filho através do aumento do tempo de qualidade juntos e tentando promover comportamentos adequados no doente e a extinção dos indesejados, através da aplicação de um reforço positivo ou recompensa que passa por exemplo, por um sistema de fichas ou pontos, implementado pelos adultos significativos na vida da criança com PHDA sob orientação do psicólogo (16,62).

A forma como os adultos reagem perante a criança é muito importante, pois uma das principais formas de aprender é pela imitação. É, por isso, imprescindível que o trabalho não seja só realizado com a criança, devendo passar também por um treino parental para que exista uma gestão do comportamento, verificando quais os comportamentos adequados e desadequados, as recompensas certas e como aplicá-las, a maneira correta de definir ordens concretas e também a aplicação de consequências

positivas ou negativas em virtude do comportamento apresentado pela criança. Um exemplo prático, passa por um caso em que os pais que levam a criança com PHDA a um local publico como um café e a mesma se empoleira nas cadeiras, faz birras, incomoda as restantes pessoas no local, etc. Os pais nesta situação podem combinar com a criança que se ela não fizer as coisas atrás referidas ganha “uma estrela” que pode trocar por uma recompensa, como por exemplo escolher o que gostava de comer para o jantar. Se a criança não fizer o que lhe é pedido deve ser retirada do local, com o adulto que implementou a regra, para um lugar mais calmo por breves instantes para reverter a situação (16).

Estudos recentes em crianças com PHDA em relação a recompensas e punições revelam que a PHDA está associada a um sistema neuronal ao nível da motivação que responde mal aos estímulos impostos pelos pais e professores que se relacionam com tarefas a longo prazo, mas que responde bem a tarefas de curto prazo e de recompensa imediata. Neste sentido, estas crianças apresentam também menores níveis de resposta a sinais de punição ou perda de recompensas, o que torna mais difícil implementar regras e o cumprimento das mesmas por estes. Estes défices parecem relacionados a nível neuronal com a diminuição de recetores para a dopamina em locais chave da patologia, já acima referidos (62).

Na tabela 3.1 encontram-se compiladas estratégias úteis para aplicar a crianças com PHDA.

No âmbito da psicologia educacional, o objetivo passa por haver um apoio no ambiente escolar devendo neste sentido os professores serem informados sobre o tratamento da criança, tendo estes em atenção que estes alunos por norma apresentam maiores dificuldades de aprendizagem e um conseqüentemente um desempenho escolar mais fraco (16,62).

Na legislação portuguesa estão referidos apoios ao nível escolar, como previsto no Despacho Normativo nº24-A/2012, em que professor pode requerer medidas de apoio ao estudo que garantam um acompanhamento específico para as dificuldades detetadas, bem como estudo acompanhado no 1º ciclo para a criação de métodos de

trabalho. Esta legislação pode ser aplicada mesmo não havendo um diagnóstico clínico de PHDA (63).

Tabela 3.1 – Resumo de estratégias comportamentais a adotar na PHDA, adaptado de (15)

Estratégias úteis na PHDA a nível comportamental
Reforço positivo das tentativas e esforço na execução de tarefas, independentemente do seu resultado. As orientações para os pontos a melhorar devem ser dadas depois deste reconhecimento.
Dar atenção aos comportamentos positivos e ignorar alguns comportamentos desadequados menos graves, já que a autoestima menos fragilizada ajuda a uma compreensão mais adequada do que deve ser feito.
Privilegiar a persistência: todas as tarefas devem ser terminadas antes de se iniciar outra nova.
Estabelecer metas e objetivos faseados, adequados à capacidade demonstrada.
Estimular a realização de algumas atividades de atenção sustentada, tentando procurar algo de acordo com as preferências da criança.
Uso da autoinstrução. São dadas ferramentas à criança para que diga a si mesma aquilo que está a fazer e o que deve fazer a seguir, podendo haver orientação dos adultos para tal.

Também se pode obter apoio de acordo com o previsto no Decreto-Lei nº3/2008, uma lei que prevê a referenciação ao conselho pedagógico do agrupamento de escolas, pelos encarregados de educação e docentes, com recomendação da equipa clínica que acompanha a criança, por forma a permitir uma adequação do processo educativo às necessidades educativas especiais dos alunos com dificuldades de carácter permanente como é o caso da PHDA. Nos alunos com PHDA, as medidas mais comumente implementadas passam por um apoio pedagógico personalizado, que prevê a implementação de estratégias para reforço de aptidões e da aprendizagem e também de adequações no processo de avaliação. No que concerne a este último aspeto, as medidas passam por uma adaptação do tipo de prova ou dos instrumentos de avaliação, como por exemplo conceder um tempo extra nos momentos de avaliação ou, até mesmo, realizar as provas cujos enunciados estejam somente num só lado da página, de modo a diminuir a dispersão da criança. É a partir de medidas como estas que se

consegue intervir de forma mais adequada no percurso escolar destes alunos para que o seu desempenho escolar se torne o melhor possível (16,64).

O professor, adicionalmente, pode ao nível da aprendizagem tomar outras medidas simples, mas bastante importantes como a organização do ambiente da sala de aula, que vão desde a escolha do lugar da criança (deverá ser preferencialmente nas filas da frente) até ao controlo dos estímulos que a possam distrair (por exemplo, estar sentado perto de uma janela é um fator disruptivo) (64). O apoio educativo pode ser feito através de treinos reeducativos da leitura, da escrita ou até de treinos do cálculo matemático, apostando em atividades lúdicas para a aquisição destas competências (16). Uma meta-análise recente de 6 estudos conduzidos entre 1996 e 2010 por DuPaul *et al.* revela que as intervenções a nível escolar baseadas em *Contingency Management Theory*, isto é, no princípio de que os comportamentos recompensados ou reforçados são mais passíveis de acontecer no futuro, estão associados a melhorias, de nível moderado a alto, no desempenho académico e no funcionamento comportamental dos estudantes com PHDA (65).

Ao nível vocacional, as escolas já trabalham com os seus alunos, sendo importante reforçar isso em jovens com PHDA, já que apresentam geralmente poucas ideias em termos de futuro, levando a sua impulsividade e fragilidade emocional a dificuldades no processo de orientação profissional. Em suma, através da psicologia educacional é possível uma intervenção que promove o potencial de aprendizagem da criança, levando a uma maior adaptação da mesma ao meio escolar (16).

Através da psicomotricidade é possível intervir ao nível do corpo e do movimento, já que os fatores psicomotores são funções cerebrais e musculares que estão na base da produção do movimento e, portanto, do comportamento humano. Estes fatores passam pela tonicidade, equilíbrio, noção de corpo, estruturação tempo-espacial, entre outros, que revelando-se interdependentes entre si asseguram, em conjunto com as capacidades cognitivas e emocionais, uma regulação do comportamento (16).

A tonicidade, isto é, o nível de tensão de base do nosso corpo, é aumentado em crianças com PHDA pelo que atividades de relaxamento são importantes. A noção de corpo é também importante, já que nestes casos pelo facto de os níveis de atenção

estarem comprometidos, existe uma noção pouco nítida ou incompleta do corpo, isto é, os movimentos corporais não são percebidos pela criança da mesma forma que o adulto a constata. Exemplos de atividades que permitem obter uma espécie de “fotografia mental” para que mesmo sem olhar se consiga localizar as diversas partes do corpo podem ser: seguir o movimento de outra pessoa com se ela fosse um espelho e vice-versa, tocar numa parte do corpo pedida com a mão ou com uma bola, etc. A estruturação tempo-espacial está relacionada com a relação que o indivíduo possui do tempo e do espaço em que se encontra, por forma a que consiga realizar ajustes de posição, de velocidade do movimento e consciencialização de continuidade temporal das tarefas. Isto pode ser trabalhado por atividades como ordenação de eventos de uma história, andar segundo o ritmo fornecido por um instrumento musical, realizar jogos de pistas, entre outros (16).

Outros fatores que podem ser trabalhados e que, neste caso, estão dependentes das funções executivas do indivíduo, são a praxia global que passa pela capacidade de realização de movimentos de acordo com uma intenção, envolvendo o corpo como um todo ou várias partes do mesmo em ações articuladas e a praxia fina que diz respeito a grupos musculares de menor dimensão e que envolvem a motricidade manual, ocular e oral. Quando existem mais evidências de hiperatividade nas crianças, o movimento pode ser uma constante, o que implica que tenha de ser trabalhada por exemplo, a inibição de resposta (controlo dos impulsos), para que numa situação em que a criança se exponha ao perigo, o consiga reconhecer e parar. A praxia fina está mais envolvida a nível escolar, podendo alterações nesta parte refletir-se no desempenho da leitura, da oralidade e da produção da escrita. Estes domínios podem ser treinados, intervindo-se junto das crianças tanto na sua capacidade de dicção como até na pressão que estas exercem no papel ao escrever (16).

Para além do já referido, a promoção de situações de grupo, como desportos de equipa, escuteiros e outras atividades na comunidade são um promotor de autoestima e aumentam a relação com os pares (16).

Relativamente ao adulto com PHDA, este pode e deve ser acompanhado em várias vertentes como acontece com as crianças aquando do diagnóstico, devendo existir uma avaliação vocacional e aconselhamento sobre o ambiente de trabalho que

será para si mais favorável, bem como adquirir competências organizacionais e de gestão de tempo para melhor lidar com a patologia. É também importante para além do aconselhamento individual, o adulto participar também em sessões de terapia de grupo e sessões de terapia conjugal e familiar, já que esta condição afeta todos aqueles que rodeiam estes doentes (22).

3.8.2 *Neurofeedback*

Nos anos mais recentes, as hipóteses de tratamento têm sido direcionadas no sentido de modificar os défices neurocognitivos que se creem por detrás dos sintomas base da PHDA (62).

Neste sentido surge o *neurofeedback*, também com a designação de Eletroencefalograma *biofeedback*, que se trata de um método alternativo de terapêutica comportamental por meio de treino cognitivo, que se baseia no registo e análise automática da atividade elétrica do cérebro, através de um equipamento de eletroencefalografia. Os aparelhos de eletroencefalografia amplificam e descodificam as descargas elétricas que são a base de comunicação entre os nossos neurónios, permitindo identificar os padrões, amplitude e frequência das ondas cerebrais por forma a obter um registo da atividade mental (47,66).

Os defensores do *neurofeedback* creem que as alterações da atividade elétrica em áreas específicas do cérebro podem levar a alterações do comportamento que se podem traduzir em dificuldades de aprendizagem, ansiedade, entre outros. Esta técnica que se baseia no registo e análise automática da atividade elétrica de certas regiões cerebrais, tem como objetivo alterar e controlar a atividade do sistema nervoso central, ensinando o indivíduo a modular os padrões excitatórios e inibitórios das suas células neuronais e a adquirir uma capacidade de autorregulação que se espera que se generalize a outras áreas da sua vida quotidiana. Trata-se de um procedimento não invasivo, que consiste na colocação de sensores no couro cabeludo do doente com PHDA, por forma a medir a atividade cerebral e treinar a sua atividade através de jogos e imagens projetadas num monitor (22,62,66).

Os indivíduos com PHDA apresentam níveis mais baixos de estimulação das regiões frontais do cérebro como resultado de excesso de ondas teta, que são lentas, e défice de ondas beta, que são ondas rápidas. O que se pretende é que ainda enquanto crianças se condicione o funcionamento cerebral por forma a aumentar as ondas beta e diminuir as ondas teta evidenciadas nos padrões cerebrais das regiões frontais. Vários estudos reportam evidências de melhorias na atividade beta-teta e nos sintomas da PHDA, de acordo com as informações obtidas junto dos pais e professores, mas efeitos práticos a nível do funcionamento social e académico não foram ainda encontrados (22,62,66).

Vários ensaios clínicos aleatórios avaliaram um programa designado de *Cogmed Working Memory Training*, que se trata de um programa computadorizado que se traduz num jogo em que a criança completa tarefas de memória e no qual o grau de dificuldade se ajusta com base nos resultados obtidos a cada nível. Nestes ensaios as crianças efetuam tarefas entre 25 a 45 minutos diários, durante 4 a 6 semanas e mostram melhorias significativas na realização de tarefas de trabalho da memória através do treino, mas também alguma melhoria em tarefas cognitivas que não se baseiam no treino realizado, mas que dependem dos mesmos processos cognitivos, em comparação com os controlos. No entanto, apesar desta técnica revelar melhorias em certos aspetos da memória de trabalho, não há evidência que afete outros domínios do funcionamento do indivíduo, o que resulta em efeitos mínimos nos sintomas da PHDA (22,62,66).

Também existem outros programas de treino cognitivos que se dirigem a melhorar a atenção sustentada e seletiva, mas tal como o programa de treino anteriormente referido, estes possuem evidências limitadas do seu efeito nas funções do dia a dia dos pacientes com PHDA (22,62,66).

3.8.3 Nutrição e Suplementação Alimentar

Há muito que se reconhece que o estado de saúde depende de uma ingestão adequada de todos os macro e micronutrientes, sendo os efeitos de alguns défices nutricionais bem conhecidos e aceites, como por exemplo os défices pré-natais de iodo

que estão relacionados, de acordo com a OMS, com uma das principais causas evitáveis de doenças mentais, os défices pré-natais de ácido fólico que estão relacionados com o aparecimento de espinha bífida, entre outros (22,67).

Cada vez mais se encontra uma correlação entre a ingestão de determinados nutrientes com a saúde mental, como comprovado por desordens como a encefalopatia de Wernicke que é uma doença neurológica severa causada por um défice de vitamina B1 (tiamina) e o cretinismo que é uma deficiência mental provocada por hipotireoidismo congénito devido a um défice de iodo, entre outros. É por existirem casos comprovados desta estreita ligação, que cada vez mais, nas várias desordens neuronais, se procura uma ligação com a ingestão de determinados nutrientes e os sintomas associados à patologia (22,67).

Neste sentido, a PHDA não é exceção e procuram-se estratégias dietéticas, que passam por hipóteses de sensibilidade das crianças a substâncias que ingerem na sua dieta, como corantes e conservantes, mas também pela necessidade de suplementos nutricionais que contenham macronutrientes como por exemplo, ácidos gordos polinsaturados e micronutrientes como minerais (por exemplo, magnésio) e vitaminas que ajudem à redução dos sintomas base da perturbação (22,67).

A relação entre os aditivos e intolerâncias alimentares com a PHDA, começou nos anos 70, quando Benjamin Feingold afirmou que cerca de metade das crianças com PHDA eram sensíveis a aditivos alimentares (corantes, conservantes e aditivos artificiais de sabor) e aos salicilatos que existem naturalmente em alguns alimentos. Estes dados foram obtidos num estudo que consistiu, numa primeira fase, pela eliminação dos aditivos e salicilatos da dieta alimentar durante 4 a 6 semanas e numa segunda fase, pela reintrodução gradual e individual do que tinha sido eliminado na primeira fase, permitindo identificar os componentes prejudiciais às crianças com PHDA (22).

Depois deste estudo, muitos outros se desenvolveram relativamente à relação entre aditivos e intolerâncias alimentares com a PHDA, mas com resultados inconsistentes e inconstantes, devido em grande parte às diferenças metodológicas entre estes, o que tem gerado uma grande discussão em torno deste tema. Apesar da maioria das pesquisas desenvolvidas referir a existência de uma relação consistente entre os sintomas da PHDA e a ingestão de corantes artificiais e/ou conservantes, não

existem atualmente recomendações das principais organizações mundiais para a saúde neste sentido (22,68–71).

Relativamente à aplicação de uma dieta de restrição alimentar em crianças com PHDA, a maioria dos estudos revela existirem benefícios na sua aplicação e que esta pode ser feita pelos pais com acompanhamento de um especialista na área da nutrição, sem prejuízos para a criança. Para isso, realiza-se um período de 5 semanas de eliminação de alguns alimentos da dieta da criança e implementa-se uma posterior reintrodução gradual, para que seja possível definir quais os alimentos que têm alguma influência a nível comportamental, para que estes possam ser retirados da sua dieta (22,69,70).

No entanto, desconhecem-se os efeitos a longo prazo das dietas de eliminação e considerando as dificuldades que as famílias apresentam em gerir estes regimes alimentares, os quais podem gerar problemas de insuficiência nutricional de certos macro e micronutrientes, a eliminação de certos alimentos só deve ser aplicada quando as crianças com PHDA apresentam um historial de reações alérgicas a um alimento concreto (22,68–71).

Relativamente às dietas de suplementação, quer seja através de macronutrientes ou micronutrientes, a que tem recebido um interesse crescente nos últimos anos e que se apresenta atualmente como mais promissora, é a dieta em que se recorre a suplementação de ácidos gordos polinsaturados, a que vulgarmente se refere como suplementação em ómega-3 e ómega-6 (71,72).

Os ácidos gordos polinsaturados (PUFA do inglês *Long-chain polyunsaturated fatty acids*) da série n-3 e n-6 são essenciais ao funcionamento e desenvolvimento cerebral. A nomenclatura dos PUFA das séries n-3 e n-6 refere-se à localização da primeira ligação insaturada a partir do extremo metilo (n) da cadeia carbonada. A primeira ligação dupla está localizada no carbono 3, para os ácidos gordos n-3, e no carbono 6, para os n-6. O ácido α -linolénico (18:3, que se traduz numa cadeia de 18 carbonos com 3 ligações duplas) e o ácido linoléico (18:2) são os precursores dos ácidos gordos das séries n-3 e n-6, respetivamente (72,73).

A capacidade do organismo humano para produzir os ácidos gordos polinsaturados da série omega-3 de cadeia longa, especialmente o ácido eicosapentaenóico (20:5 n-3, com a abreviatura EPA) e ácido docosahexaenóico (22:6 n-3, com a abreviatura DHA), a partir dos seus precursores é limitada, já que o organismo não tem a capacidade de inserir uma ligação dupla antes do carbono 9 na cadeia carbonada do ácido gordo, nem de biossintetizar ácido α -linolénico ou ácido linoleico, o que torna a ingestão alimentar de ácidos gordos vital. O cérebro é bastante rico em ácidos gordos polinsaturados da série n-3, sobretudo em DHA, existindo evidências de que este é necessário para a mielinização das células nervosas, tornando-se por isso essencial para a neurotransmissão (72,74). O EPA assume um papel importante a nível cerebral que passa pela síntese de eicosanóides com propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas e vasodilatadoras (74).

A OMS recomenda à população em geral adulta uma ingestão diária de 1 a 2% da energia diária que corresponde, na maioria dos grupos e organizações internacionais, a pelo menos 250 mg de EPA+DHA por dia. Para crianças entre os 2 e 4 anos, o consumo deve ser entre 100-150mg, entre os 4 e 6 anos o consumo aumentará para 150-200mg, aumentando até aos 200-250 mg entre os 6 e os 10 anos e a partir dos 10 anos, aplicam-se os níveis reportados para a população adulta, de acordo com a *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (75,76).

Estudos realizados nos anos 80 observaram sinais de deficiência em ácidos gordos essenciais em crianças com PHDA e a partir daí realizaram-se outros estudos que detetaram níveis mais baixos de PUFA em crianças com PHDA em comparação com os controlos (67). Dois estudos de meta-análise recentes avaliaram a eficácia da suplementação com ácidos gordos para os sintomas da PHDA, um deles efetuado por Bloch and Qawasmi (2011) que incluiu 10 ensaios clínicos de dupla ocultação (em que nem o examinado nem o examinador têm conhecimento do que está a ser utilizado como variável de estudo naquele momento), em que foram utilizados suplementação ómega-3 e placebos. Verificou-se um pequeno, mas significativo, efeito da suplementação nos sintomas da PHDA, tanto nos indivíduos com carácter hiperativo-impulsivo como nos com inatenção. Não ficou, neste caso, claro se é uma dose mais elevada de EPA que faz a diferença ou a mistura de EPA e DHA. Os dados obtidos da

outra meta-análise realizada por Barke *and al.*, em 2013, entram em concordância com os da meta-análise referida (22,77,78).

Estudos realizados para avaliação da suplementação PUFA como um complemento da medicação estimulante utilizada para tratamento da PHDA, não são consistentes quanto aos benefícios que esta suplementação possa trazer em conjunto com a medicação estimulante, nomeadamente com o metilfenidato, não existindo consenso quanto aos efeitos benéficos que se podem retirar desta administração conjunta em crianças com PHDA que apresentam uma boa resposta à medicação estimulante *per si* (22).

Apesar de várias hipóteses de investigação em indivíduos com PHDA surgirem no sentido de que a suplementação PUFA melhora os sintomas de PHDA, aumenta os níveis de DHA na composição fosfolipídica das células cerebrais influenciando a sua função e que é apropriada como complemento em crianças que não respondem aos tratamentos base, não há recomendações internacionais neste sentido (22,79).

De acordo com as linhas orientadoras do NICE para a PHDA, revistas em fevereiro de 2016, a suplementação à base de ácidos gordos não é recomendada no tratamento de crianças e jovens de PHDA. Assim, apesar das inúmeras formas disponíveis no mercado português de suplementação EPA e DHA quer em cápsulas, cápsulas mastigáveis e até em solução oral, estas não são recomendadas cientificamente para a PHDA (7,8).

Atualmente não existem estudos que avaliem se os suplementos PUFA permitiriam reduzir a dose ótima da medicação estimulante, sendo uma ótima via para pesquisas futuras. Para além disso, existem ainda muitas preocupações relativamente às questões de segurança aquando da aplicação deste tipo de suplementação, nomeadamente a existência de efeitos adversos que advenham da administração conjunta de suplementação e estimulantes (22).

De qualquer das formas, mesmo que os pais destas crianças recorram a esta suplementação isto não apresenta riscos elevados, dado que as organizações internacionais consideram doses máximas entre os 2 a 6g/dia de EPA+DHA, o que se encontra abaixo dos níveis de suplementação normalmente comercializado com os

quais houve contacto, em ambiente de farmácia comunitária (Equazen®, Eukid®, Advancis® Ómega 3 super DHA, Centrum® MyOmega3) (75,76).

Relativamente à suplementação com micronutrientes na PHDA, o zinco, ferro e o magnésio são alvos de diversos estudos (22,67,80–82).

O zinco é um mineral que intervém no funcionamento cerebral, já que atua como cofator essencial de 100 enzimas e está envolvido na produção e modulação de melatonina, a qual é necessária para o metabolismo da dopamina (80,81). O ferro desempenha um papel importante no SNC já que a sua deficiência se associa a um pobre desenvolvimento cognitivo e comportamental, devido ao seu papel como cofator da hidroxilase da tirosina que se encontra envolvida na síntese de dopamina (80,81). Já o magnésio é um mineral necessário para a proteção das membranas celulares neuronais e é um componente importante para a obtenção de serotonina (81,82).

Com estas evidências, vários estudos trabalham no sentido de compreender a interação que estes minerais podem ter com os sintomas da PHDA. Nesse sentido, foram realizados estudos que correlacionam os níveis destes minerais na PHDA, revelando níveis mais baixos destes minerais nos indivíduos com PHDA (67,81).

Uma meta-análise recente de Hariri & Azadbakht, realça que apesar dos inúmeros estudos já desenvolvidos neste âmbito, a sua grande maioria revela-se de carácter irrelevante, já que dos 135 estudos encontrados apenas 11 possuem características relevantes de análise. Neste sentido, são necessárias mais evidências de que a suplementação mineral é efetiva em crianças com PHDA e sendo necessária a replicação de ensaios clínicos aleatórios e controlados (81).

Até ao momento, não há evidências suficientes para aplicação desta suplementação em crianças com PHDA, a não ser que as mesmas possuam um défice evidente dos níveis destes minerais (22,81).

4. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica desempenha um papel preponderante na estratégia multidisciplinar de tratamento da PHDA (46). Os estudos neurobiológicos e genéticos têm proporcionado resultados que permitem compreender os mecanismos de ação e todo o funcionamento dos fármacos utilizados na PHDA. Também estudos realizados no âmbito da eficácia e possíveis efeitos adversos decorrentes do uso da medicação, tornam possível a existência de medicamentos específicos para a patologia (46).

Antes do início da terapêutica farmacológica é preciso que tenha sido realizada uma avaliação diagnóstica completa que seja coerente com a PHDA e que estime a gravidade dos sintomas, por forma a avaliar a necessidade de aplicação de terapêutica farmacológica. Isto revela-se extremamente importante, uma vez que em alguns dos casos, a terapêutica não farmacológica pode ser o suficiente para redução da sintomatologia (22,62).

No decorrer deste capítulo é possível obter informação detalhada sobre a medicação utilizada na patologia, tanto estimulante como é o caso das anfetaminas e do metilfenidato (MPH), como não estimulante como o caso da atomoxetina (ATX). No caso dos estimulantes será analisado com maior detalhe o seu potencial de abuso, que se apresenta como uma questão essencial dado a administração deste fármaco na população pediátrica. Para complementação da informação farmacológica, serão ainda referidas linhas orientadoras de aplicação da terapêutica na Europa. Adicionalmente constarão dados da utilização da terapêutica específica para a PHDA em Portugal, para melhor compreender a dimensão desta perturbação na população portuguesa.

4.1 Estimulantes do Sistema Nervoso Central

A literatura científica da área apresenta os estimulantes como a categoria de primeira escolha para a PHDA e como os fármacos mais usados para o tratamento da perturbação em crianças, adolescentes e adultos. Contudo, é reforçada a ideia de que a terapêutica farmacológica deve ser usada em combinação com a terapêutica não farmacológica e não como forma única de tratamento da PHDA (22).

A função principal da medicação psicoestimulante é aumentar o foco e o estado de alerta, existindo também benefícios comportamentais como a diminuição da atividade e a diminuição dos comportamentos impulsivos. Para além disso, existe evidência de melhorias a nível da perceção visual e da coordenação motora, que levam a um trabalho escolar mais organizado e a melhores resultados académicos (47).

Quando se fala em medicação estimulante existe o paradoxo entre a designação e o efeito calmante que esta terapêutica tem no ser humano, sendo exatamente isso que se pretende esclarecer neste trabalho (37).

Os estimulantes são medicamentos simpaticomiméticos que exercem a sua ação no SNS de uma forma semelhante à das catecolaminas endógenas, o que permite aumentar a neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica no SNS (22). A terapêutica psicoestimulante mostra-se efetiva em 70-80% das crianças com PHDA (83). Os fármacos estimulantes aplicados abrangem o dexametilfenidato (D-metilfenidato), dexanfetamina (D-anfetamina), mistura de sais de anfetamina (D,L-anfetamina), dextro-metanfetamina (D-metanfetamina) e lisdexanfetamina (22,46).

Apesar de o MPH e as anfetaminas serem consideradas igualmente eficazes no tratamento a longo prazo da PHDA, no âmbito desta monografia será abordado, de forma mais aprofundada o MPH, já que este é o único dos estimulantes acima referidos com Autorização de Introdução no Mercado em Portugal (28,84–86).

4.1.1 Anfetamina

O uso de estimulantes para o tratamento do comportamento hiperativo foi descrito pela primeira vez em 1937, pelo médico Charles Bradley, que trabalhava num hospital dos Estados Unidos da América com crianças afetadas por diversas desordens comportamentais. Foi por observação indireta que este constatou que as anfetaminas acalmavam e focavam as crianças, já que o seu principal objetivo, aquando da administração do fármaco, seria o tratamento de dores de cabeça severas, causadas por um exame neurológico realizado. Este exame neurológico baseado na técnica de pneumoencefalografia, consistia na drenagem do líquido da medula espinal e na sua substituição por oxigénio, por forma a obter uma imagem mais clara do cérebro no raio-

X, o que permitia analisar as anormalidades na estrutura cerebral dos indivíduos com distúrbios neurológicos. O fármaco usado foi o mais potente estimulante conhecido na altura, a benzedrina, que se trata de uma mistura racémica 50/50 de D-(dextrogiro) e L-(levogiro) anfetamina. Este é considerado o primeiro tratamento da hiperatividade (12,46).

As observações de Bradley dos benefícios das anfetaminas em crianças com sintomas de PHDA foram ignoradas durante várias décadas. O uso dos estimulantes era feito por pessoas que queriam ficar acordadas apesar da fadiga, como é o caso dos militares que combateram na II guerra mundial. Nessa altura, percebeu-se que um aumento da dose deste tipo de medicação levava a efeitos como euforia e que existia tolerância com o passar do tempo. O abuso destas foi reportado por várias décadas, tendo sido só limitada a sua prescrição nos Estados Unidos da América, pela *Food and Drug Administration*, em 1959 (37).

As anfetaminas exercem a maioria do seu efeito sobre o SNC, tendo a d-anfetamina (isto é o isómero dextrogiro da anfetamina) demonstrado atuar de três principais formas, o que a torna útil na redução dos sintomas da PHDA. Uma das formas de atuação é diretamente sobre a DAT, invertendo o sentido do transporte de DA e permitindo o transporte de DA entre o citoplasma pré-sináptico para a fenda sináptica. Para além disso, inibe a MAO-B (isoforma B) que cataboliza a DA, e inibe a VMAT levando a um aumento da DA citoplasmática (figura 4.1). A atuação sobre a MAO-B e VMAT é possível, uma vez que as anfetaminas ao se ligarem aos transportadores de membrana, permitem que ocorra o seu transporte para o interior da célula pré-sináptica. Estas formas de atuação do fármaco geram um aumento das catecolaminas, tanto de DA como de NE. Quando administrada doses baixas (isto é, 1mg/kg) a d-anfetamina, gera um efluxo de dopamina 3 vezes maior que o de NE, no entanto o seu efeito sobre a NE é mais duradouro. Este efeito de aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica acontece tanto no núcleo estriado como no PFC (37,87,88).

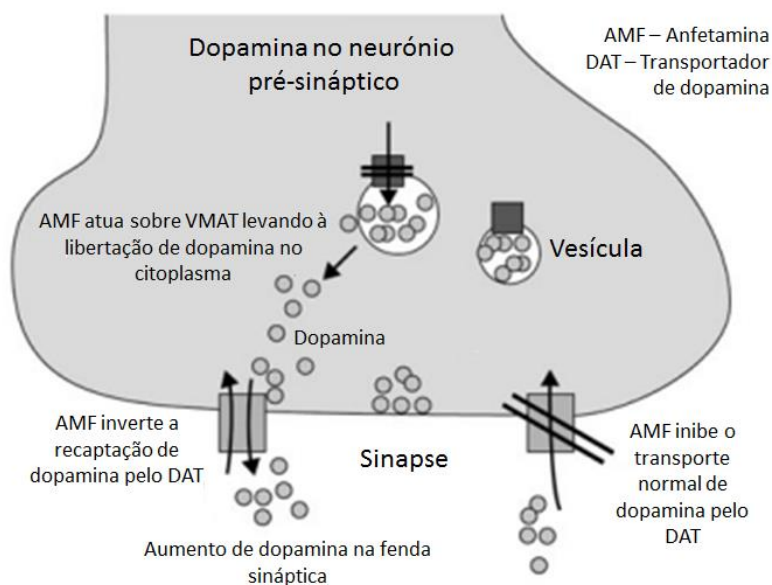


Figura 4.1 - Mecanismo de ação das anfetaminas, adaptado de (87)

A função dos estimulantes e a sua relação com o aumento de DA na fenda sináptica foi clarificada em investigações científicas realizadas entre 1970 e 1980, tendo sido a partir dessa altura estabelecida a relação entre o modo de atuação e o tratamento da sintomatologia da PHDA por este fármaco (37). Atualmente, a classificação farmacológica na Europa da d-anfetamina, com base no seu mecanismo de ação, é de agente libertador de monoaminas, atuando na neurotransmissão de DA e NE (89).

As diferentes composições farmacológicas de anfetamina como a dexanfetamina (D-anfetamina), mistura de sais de anfetamina (D,L-anfetamina), dextro-metanfetamina (D-metanfetamina) e lisdexanfetamina, resultam em diferentes perfis de atuação que resultam em contribuições farmacológicas e farmacocinéticas distintas que contribuem para os efeitos observados aquando do tratamento da PHDA. Apesar desta terapêutica não se encontrar instituída em Portugal, a eficácia e a segurança das várias composições de anfetaminas utilizadas no tratamento da perturbação, estão asseguradas segundo os resultados de vários ensaios clínicos e compilações de dados revelados em estudos de meta-análise (22,88).

4.1.2 Metilfenidato

O MPH foi sintetizado pela primeira vez em 1944, tendo sido utilizado inicialmente como analéptico para reversão do coma induzido por barbitúricos (90). Nos anos 60 foram realizados estudos que demonstraram benefícios da utilização do MPH na PHDA e ausência de efeitos adversos graves. Os benefícios registados foram uma redução da atividade motora, aumento da concentração e atenção, melhorias na realização das atividades escolares com conseqüente melhoria nas classificações obtidas e também melhorias a nível do comportamento social. Até 1970 foram reportados dados de vários estudos neste âmbito, perfazendo um total de 337 crianças analisadas em 7 diferentes estudos, que quando analisados revelaram uma melhoria em 83% dos casos no qual se recorreu ao fármaco (47).

Até 1995, só tinham sido publicados 22 estudos com estimulantes em que o período de análise se referia a um intervalo superior a 3 semanas, o que se revelava insuficiente para conseguir entender o efeito da terapêutica a longo prazo. Em 1999, começou um estudo designado de *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*, mais comumente designado de estudo MTA, com o qual se pretendia obter dados a longo prazo relativamente aos tratamentos aplicados na PHDA. Para a sua realização recrutaram-se mais de 600 crianças com PHDA nos Estados Unidos da América e Canadá, com o objetivo de obter dados de eficácia sobre a terapêutica, que foi atribuída de forma aleatória durante um período de 14 meses. De acordo com este estudo obtiveram-se taxas de resposta ao MPH de 77% e concluiu-se que a eficácia desta medicação se obtém nos vários ambientes (familiar, escolar) e em vários grupos de doentes. Para além disso, o MPH mostra-se mais efetivo no tratamento dos sintomas base da PHDA do que a terapia comportamental e com resultados que permitem a sua aplicação a longo prazo (62).

Este fármaco é um estimulante do sistema nervoso central derivado da piperidina, estruturalmente semelhante às anfetaminas. A sua atividade farmacológica é maioritariamente atribuída ao isómero dextrogiro da molécula, já que é a mais potente e apresenta maior efeito sobre a transmissão dopaminérgica. Esta molécula possui 2 centros de quiralidade, existindo no total 4 enantiómeros (figura 4.2) (37,47,90).

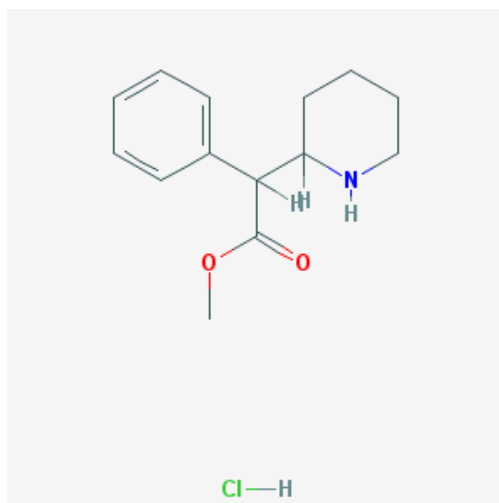


Figura 4.2 – Estrutura química do Cloridrato de Metilfenidato; retirado de (44)

Na PHDA, a um nível fisiopatológico, ocorre uma deficiência de neurotransmissores DA e NE, que leva a um enfraquecimento dos mecanismos de inibição e permite uma atividade motora excessiva (37,47,90). O MPH interfere precisamente nessa desregulação neuronal.

Apesar de o mecanismo de ação (figura 4.3) não ser completamente conhecido, vários estudos científicos revelam que o MPH aumenta os níveis dopaminérgicos e noradrenérgicos na fenda sináptica levando a uma maior biodisponibilidade destes. O que sucede é que o MPH bloqueia o DAT e o NET, que se encontram na membrana das células pré-sinápticas, impedindo a recaptação DA e NE da fenda sináptica para a célula pré-sináptica (37,47). Este também atua sobre as MAO, mas em bastante menor grau quando comparado à ação exercida pelas anfetaminas (28,37).

Relativamente às regiões cerebrais afetadas pelo fármaco, foram realizados vários estudos recentemente, recorrendo-se a por exemplo a fMRI para comparação de resultados de doentes medicados e não medicados. Os estudos nesta área sugerem que o MPH normaliza a ativação dos circuitos fronto-estriatais, incluindo o córtex frontal inferior direito, o córtex cingulado e o núcleo estriado. Isto vem a reforçar e a complementar os dados obtidos já em estudos com modelos animais, realizados antes do ano de 2000, que revelavam que o MPH inibe a recaptação de dopamina em regiões como o PFC, núcleo accumbens e o núcleo estriado (62,90).

O efeito paradoxal calmante que se refere aquando do uso dos estimulantes parece estar relacionado com o aumento e conseqüente correção dos níveis dos neurotransmissores, que restaura a função dos percursos inibitórios (47). Estudos revelam relativamente às doses terapêuticas de MPH a aplicar, que doses entre 0,3 e 0,6mg/kg levam a uma ocupação de mais de metade das DAT, o que se repercute na eficácia terapêutica revelada pelo MPH (90).

Apesar de o mecanismo do MPH ser semelhante ao das anfetaminas, o uso do MPH é preferível, já que as concentrações de DA aumentam com o MPH só quando o cérebro se encontra em atividades consideradas “ativas”, isto é, que exigem mais concentração como por exemplo, durante complexas tarefas cognitivas. Para além disso, como o MPH é metabolizado por esterases extra-hepáticas, é menos provável a ocorrência de interações com outros fármacos que são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (47,85,90).

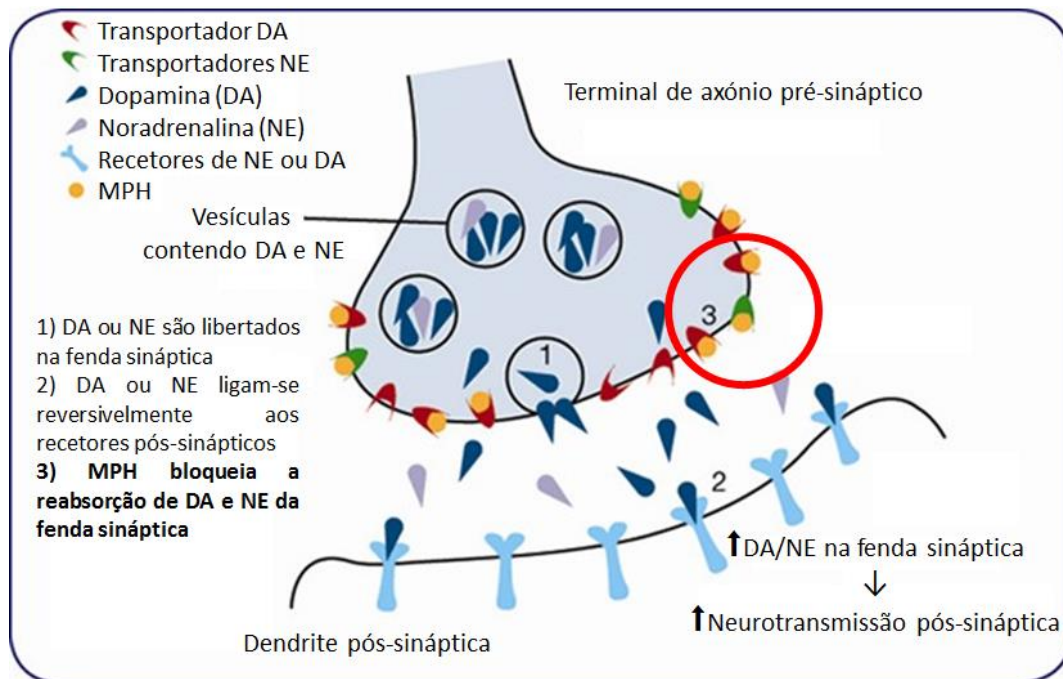


Figura 4.3 - Mecanismo de ação do metilfenidato, adaptado de (91)

Existem atualmente no mercado português, 3 formas farmacêuticas do cloridrato de metilfenidato (tabela 4.1), nomeadamente em comprimido, comprimido de libertação prolongada e comprimido de libertação modificada. Estas são comercializadas por várias marcas registadas, a Ritalina LA® (Novartis), o Concerta®

(Janssen-Cilag) e o Rubifen® (Laboratorios Rubió), diferindo entre si no tempo de ação e modo de libertação. Também existem comprimidos genéricos de libertação prolongada de cloridrato de metilfenidato, disponibilizado pela Mylan, Farmoz e Sandoz. Todos apresentam uma comparticipação pelo estado em 37% e pertencem à categoria dos medicamentos sujeita a receita médica especial, uma vez que se enquadram na categoria de estupefacientes e psicotrópicos (84–86,92–94).

A escolha da forma farmacêutica é determinada inicialmente pela necessidade de duração da ação do fármaco, sendo as formulações de libertação imediata como o Rubifen® usadas inicialmente para implementação da terapêutica e só mais tarde se transita para as fórmulas de libertação prolongada. Esta forma de aplicação terapêutica permite um melhor ajuste da dose nomeadamente nas crianças, impedindo a ocorrência de casos de sobredosagem (28,95).

O comprimido de libertação imediata de MPH deve ser iniciado com 5 mg, uma ou duas vezes por dia, ao pequeno-almoço e/ou almoço, aumentando a dose e a frequência de administração só se necessário para obtenção do efeito desejado. As proporções de aumento da medicação devem ser de 5 a 10 mg até uma dose máxima de 60 mg, devendo a dose diária total ser administrada em várias tomas. Geralmente são efetuadas duas e até um total de três tomas diárias, já que o tempo de semivida é de 3 horas, o que faz com que a duração de ação seja de aproximadamente 4 horas. Desta forma é possível com duas tomas diárias que o MPH atue durante todo o período escolar ou de trabalho. Contudo, uma terceira dose pode ser necessária no período da tarde devido à perda de efetividade e/ou ao aparecimento do efeito *rebound*, que se traduz no surgimento dos sintomas com forte intensidade após o término do efeito do MPH, mas que apresenta carácter transitório, regredindo em poucos minutos (62,85).

Neste tipo de formulação, o princípio ativo é absorvido rapidamente e quase na sua totalidade, mas devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a sua disponibilidade sistémica é apenas 30% da dose administrada. O MPH sofre metabolização extra-hepática por esterificação, convertendo-se em ácido ritalínico, um metabolito inativo. É de realçar que a administração com alimentos não influencia a quantidade absorvida de fármaco, mas acelera a sua absorção (62,85).

Tabela 4.1 - Medicamentos, comercializados em Portugal, cujo princípio ativo é o cloridrato de metilfenidato e respetivas informações clínicas; adaptado de (16,84–86,92–94)

Nome do medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem e unidades	Tipo de libertação	Início de ação	Duração de ação	Dose inicial (diária)	Dose máxima (diária)
Rubifen®	Comprimido	5,10,20 mg de 50 unidades	Rápida	30 min	4h	5 mg ou 10mg	60 mg
Ritalina LA®	Cápsula de libertação modificada	20, 30, 40, 60mg de 30 unidades	Intermédia	30 min a 2h	6-8h	20 mg	60 mg em crianças e 80mg em adultos
Concerta®	Comprimido de libertação prolongada	18, 27,36, 54mg de 30 unidades	Longa	30 min a 2h	10-12h	18mg	54 mg
Metilfenidato Farnoz®	Comprimido de libertação prolongada	18,36, 54mg de 30 unidades	Longa	30 min a 2h	10-12h	18mg	54 mg
Metilfenidato Sandoz®	Comprimido de libertação prolongada	18, 27,36, 54mg de 30 unidades	Longa	30 min a 2h	10-12h	18mg	54 mg
Metilfenidato Mylan®	Comprimido de libertação prolongada	18,36, 54mg de 30 unidades	Longa	30 min a 2h	10-12h	18mg	54 mg

As formulações de libertação imediata apresentam maior maleabilidade quanto à toma, para além de que muitos estudos reportam elevados níveis de tolerabilidade e eficácia a longo prazo (44). No entanto, tem como inconveniente as múltiplas tomas que tornam mais difícil a adesão à terapêutica. Ao contrário do que se verifica noutros países, em Portugal não existem formulações de libertação imediata em solução oral ou comprimidos mastigáveis, o que permite uma administração mais fácil do fármaco pelas crianças, que apresentam geralmente mais dificuldade em deglutir os comprimidos (47,62).

As cápsulas de libertação modificada, quando aplicadas de início, devem ser utilizadas inicialmente na dose mais baixa possível, os 20 mg, até uma dose máxima de

60 mg em crianças (com mais de 6 anos) e de 80 mg em adultos. Deve utilizar-se uma dosagem do fármaco que permita um controlo dos sintomas recorrendo à menor dose total diária. A administração pode ser realizada com ou sem alimentos devendo ser efetuada uma vez por dia, de manhã, já que a sua duração de ação é de 6-8 h. Esta duração de ação mais prolongada no tempo deve-se ao perfil de libertação bimodal, que se traduz em dois picos de libertação do MPH (62,84).

As vantagens de libertação bimodal das cápsulas de libertação modificada só são possíveis graças à tecnologia SODAS® (*Spheroidal Oral Drug Absorption System*), que permite a criação de esferas medicamentosas que permitem a libertação do fármaco de forma faseada. Ocorre assim libertação imediata, seguida de libertação prolongada do fármaco, o que permite inferir quanto à biodisponibilidade da formulação, em que a sua administração única é comparável à mesma dose total de MPH em comprimidos de libertação imediata administrados duas vezes por dia. As cápsulas podem ser engolidas inteiras ou em alternativa, no caso de crianças que tenham dificuldade na toma, a cápsula pode ser aberta e o seu conteúdo disperso numa pequena quantidade de comida, já que se encontra num formato de pequenas esferas (62,84).

Relativamente aos comprimidos de libertação prolongada, estes podem ser administrados com ou sem alimentos, devendo a toma ser em regime de toma única e de manhã, uma vez que a ação do princípio ativo dura entre 10 a 12 h. A posologia deve ser iniciada na dose mais baixa que são os 18 mg, devendo ser ajustada, se necessário, com aumentos de 18 mg em intervalos de cerca de 1 semana até atingir a dose máxima de 54 mg (86).

Este tipo de formulações, por se tratarem de uma dose única administrada de manhã, permitem um controlo parental da toma da medicação, mostrando-se adequados para os adolescentes que geralmente revelam maiores dificuldades de manutenção da terapêutica (47). Esta dose única só é possível graças à tecnologia OROS® (*osmotic delivery system*) que utiliza dois tipos de compartimentos e um mecanismo de osmótico para que se dê uma libertação modificada e pré-programada dos fármacos ao nível trato gastrointestinal, contendo o interior da cápsula, MPH de libertação imediata. Assim é possível obter numa toma o que se obteria com 3 tomas diárias de MPH de libertação imediata, mas com menores variações dos níveis

plasmáticos do MPH (62). Este tipo de formulação, bem como as cápsulas de libertação modificada, permite reduzir o estigma social associado a este tipo de medicação por evitarem a toma em ambiente escolar e de trabalho. Para além disso, levam a uma melhor cobertura terapêutica uma vez que evitam a ocorrência de picos de concentração plasmáticos, que podem ocorrer quando se utiliza o fármaco em múltiplas tomas diárias através da formulação de libertação imediata (22,83).

Apesar dos avanços deste tipo de formulação, ainda não existem em Portugal determinadas formas farmacêuticas que demonstram vantagens relativamente ao método de administração, como os pensos transdérmicos e as suspensões orais. Em países como os Estados Unidos da América estas formas farmacêuticas de MPH já se encontram disponíveis desde 2005 e 2013, respetivamente (62).

Uma das importantes recomendações aquando da utilização do MPH em crianças, independente do tipo de formulação e forma farmacêutica, é a sua suspensão de utilização pelo menos uma vez por ano, para avaliação do estado do doente. Isto pode ser realizado durante o período de férias escolares, podendo até ocorrer uma melhoria sustentada quando o fármaco é descontinuado de forma temporária (84–86). Outra recomendação importante passa pela compreensão de que o MPH não necessita de um aumento de dose em concordância com a idade e ganho de peso do indivíduo, já que os sintomas da PHDA em adolescentes são idênticos aos revelados durante a infância, e a efetividade e efeitos secundários do fármaco são semelhantes nestas duas faixas etárias (47).

A primeira recomendação referida e outras relativas à segurança do MPH, encontram-se referidas na Circular Informativa N^o6/CD de 22/01/2009 publicada pelo INFARMED, devendo os seguintes aspetos ser considerados aquando do uso do fármaco: os doentes devem ser submetidos, antes do início do tratamento, a uma avaliação de distúrbios da pressão arterial e frequência cardíaca, sendo que não deve ser iniciado o tratamento sem consentimento do médico especialista em caso de problemas; deve existir uma monitorização regular da pressão arterial e frequência cardíaca durante o tratamento; comorbilidades psiquiátricas devem ser avaliadas e diagnósticas antes do início do tratamento, devendo existir uma monitorização regular dos sintomas durante

o tratamento, e a altura e peso dos doentes devem ser controlados durante a implementação da terapêutica (96).

As reações adversas ao medicamento (RAMs) decorrentes da utilização do MPH variam de doente para doente, sendo na sua maioria espontâneas, ligeiras e muitas das vezes relacionadas com a dose tomada, já que uma dose mais elevada produz mais efeitos secundários. Os efeitos secundários mais frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$) são a falta de apetite, insónias, cefaleias, dores abdominais, perda de peso, tiques, ansiedade, labilidade emocional, náuseas, vômitos e diarreia. Existem algumas RAMs mais graves e com menor frequência que incluem o aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, aparecimento de tremores e episódios psicóticos temporários. Nesta categoria é também descrito morte súbita e paragem cardíaca decorrentes do tratamento a longo prazo, no entanto estes efeitos não se mostram preocupantes, dado a sua raridade. Apesar da gravidade de algumas RAMs descritas, apenas uma pequena percentagem dos indivíduos com PHDA não tolera a administração de MPH (62,83–86).

Uma RAM fortemente analisada é a diminuição de crescimento das crianças. Nos anos 70, Safe & Allen fizeram as primeiras observações neste sentido, referindo que tratamentos por 2 ou mais anos com MPH podiam levar a redução de peso, de acordo com as tabelas de crescimento adequadas à idade, e que a paragem da medicação levava a um retorno da velocidade base de crescimento. Mais recentemente, o estudo *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD* ou estudo MTA, revelou uma redução de crescimento a nível de peso e de altura, com uma redução de 2,5 kg e de 1 cm por ano de acordo com as tabelas de crescimento, em 288 crianças entre os 7 e 10 anos com PHDA e medicadas com MPH com doses de 30mg/kg/dia. Apesar dos vários estudos realizados na área, o mecanismo de redução de crescimento causado pelo MPH é atualmente desconhecido (62).

As preparações contendo MPH estão contra-indicadas em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ao MPH ou a algum dos excipientes, glaucoma (aumento da pressão intraocular), feocromocitoma (tumor(es) nas glândulas suprarrenais), hipertiroidismo (excesso de função da glândula tiroideia), perturbações cardiovasculares pré-existentes como insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio,

perturbações vasculares cerebrais preexistentes como aneurisma cerebral ou AVC, diagnóstico ou antecedentes de depressão grave, tendências suicidas, esquizofrenia e diagnóstico ou antecedentes de perturbação bipolar grave e episódica que não esteja bem controlada (62,83–86).

Existem patologias e condições específicas para as quais existe uma preocupação adicional na implementação da terapêutica com MPH, como é o caso de comorbilidade da PHDA com perturbação de tiques. Tiques motores ou vocais foram reportados em 1% das crianças medicadas com MPH e estudos referem tratar-se de um efeito adverso comum associado à descontinuação da terapêutica. Uma meta-análise de 2009, onde foram analisados um total de 447 doentes com PHDA e perturbação de tiques, revela que os estimulantes não parecem aumentar os tiques, à exceção de situações de doses supraterapêuticas de anfetaminas. Nos casos em que são identificados tiques, existe a possibilidade de que a medicação estimulante simplesmente revele uma predisposição natural para a sua manifestação, já que tiques ocasionais são comuns (8-20%) em crianças, entre os 6 e 10 anos. Para além disso, outra das principais causas dos tiques acredita-se que seja o facto de 50% dos doentes com perturbações de tiques terem PHDA, podendo esta encontrar-se ou não diagnosticada (62).

São conhecidas interações medicamentosas com inibidores da monoamina-oxidase não seletivos e irreversíveis (como por exemplo isocarboxazida), estando contra-indicados em indivíduos em tratamento ou num período mínimo de 14 dias após interrupção de terapêutica, devido ao risco de crise hipertensiva; medicamentos anti-hipertensores, como os agonistas α -2 de ação central (por exemplo a clonidina), já que pode diminuir a eficácia destes fármacos; fármacos dopaminérgicos, como os agonistas diretos e indiretos da dopamina (por exemplo levodopa, ropinirol); com antipsicóticos (por exemplo, haloperidol, risperidona); e anestésicos halogenados, não devendo a terapêutica ser realizada aquando da realização de uma cirurgia. É aconselhado durante o tratamento com MPH a abstenção do álcool já que a interação de ambos pode exacerbar as RMA's (62,83–86).

Durante a gravidez, o MPH não é recomendado, exceto se a decisão clínica de adiar o tratamento constituir um risco ainda maior para a gravidez. Também durante o aleitamento existem riscos associados à toma do fármaco, já que o mesmo foi detetado

no leite materno, devendo por isso a decisão de amamentar ou descontinuar/interromper a terapêutica ser tomada, ponderando o benefício do período de amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe (62,83–86).

4.1.3 Abuso de Substâncias

Os psicoestimulantes são fármacos bastante estudados e com eficácia clínica comprovada para redução da sintomatologia da PHDA. A controvérsia quanto a estes medicamentos surge quando à sua classificação como fármacos de abuso por se tratarem de substâncias estimulantes. Consequentemente surge a preocupação de que ao serem administrados a criança, levem a um abuso deste tipo de substâncias por elas na fase da adolescência ou até mesmo na idade adulta (62).

O abuso de substâncias pelos doentes diagnosticados com esta perturbação torna-se assim um dos temas mais debatidos e controversos na PHDA. Assim, a questão passa por compreender se as crianças com PHDA por si só apresentam um risco acrescido para o consumo de substâncias e/ou se a implementação deste tipo de terapêutica despoleta maiores riscos de abuso futuro (62).

Uma meta-análise de 2011 por Charach *et al.* revela que crianças com PHDA desenvolvem com maior probabilidade, perturbações de consumo de substâncias, em comparação com crianças sem PHDA. Enquanto adolescente, o consumo de substâncias reflete-se na maior probabilidade de incorrer em hábitos tabágicos, e em adultos num maior consumo de álcool e drogas. Tal como este estudo, existem outros em concordância neste sentido. É, por isso, importante compreender se os estimulantes quando implementados levam a um maior risco de abuso de substâncias (97).

Vários estudos clínicos, realizados a longo-prazo, revelam dados clínicos que sugerem que o tratamento com MPH durante a infância reduz o risco de adição e subsequente abuso de substâncias, incluindo álcool, nicotina e drogas. Uma meta-análise recente analisou, quanto a esta questão, 15 estudos a longo-prazo, seguindo um total de 2565 crianças com PHDA, desde a infância até à adolescência/início da idade adulta. Os resultados revelados mostram-se semelhantes entre crianças com PHDA, com

e sem historial de utilização de psicoestimulantes, quanto ao consumo de substâncias de qualquer tipo (62).

Para melhor compreender estes resultados, é necessário compreender a nível fisiológico como se processa o funcionamento destes fármacos. A controvérsia surge ao analisar, a nível bioquímico, a atuação dos estimulantes (37,98).

A cocaína é um estimulante do SNC, tal como as moléculas utilizadas para o tratamento da PHDA, sendo que esta é considerada uma substância de abuso. Semelhanças na estrutura química são evidentes entre as anfetaminas, MPH e cocaína. De facto, tanto os estimulantes utilizados na PHDA como a cocaína, atuam por bloqueio da DAT, levando a um aumento dos níveis de dopaminérgicos (37,98).

A cocaína leva a um aumento de dopamina no núcleo accumbens, que é área no cérebro responsável pela recompensa, onde existem recetores D2R que quando ativados levam à euforia e recetores D1R que inibem esse efeito. O abuso desta substância ocorre porque face à presença constante de cocaína no cérebro, ocorre um aumento de D1R e redução de D2R, o que dificulta a ocorrência da ação euforizante e faz com que o indivíduo que a consome seja forçado a aumentar a dose para obter o efeito obtido anteriormente (37,98).

Apesar das semelhanças que existem entre os psicoestimulante utilizados na PHDA e a cocaína, são as diferenças que os separam que fazem toda a diferença quando se quer compreender o seu potencial de abuso.

A cocaína é uma substância que pode ser consumida inalada e/ou injetada, atingindo o cérebro em segundos. Relativamente ao MPH e de acordo com a tabela 4.1 anteriormente referida, são necessários pelo menos 30 minutos até que o efeito deste fármaco se inicie. Assim, existem diferenças enormes relativamente à rapidez de atuação e por consequência na velocidade com que os níveis de dopamina são aumentados no núcleo accumbens (98–100).

No caso dos estimulantes utilizados na PHDA e aliado ao facto de não proporcionar um efeito imediato, não se produz uma sinalização forte o suficiente dos recetores associados aos circuitos de recompensa. Para além disso, as dosagens utilizadas dos psicoestimulantes são controladas medicamente, recorrendo-se à dose

mais baixa possível para obtenção do efeito terapêutico. Os fatores farmacocinéticos revelados pelos estimulantes utilizados na PHDA em conjunto com a sua utilização em baixas dosagens para obtenção de efeitos terapêuticos, leva a que não exista força de sinalização suficiente dos circuitos associados à recompensa, não ocorrendo efeito aditivo por partes destes fármacos (98–100).

Apesar das semelhanças relativamente ao mecanismo de ação, ficou demonstrado que este não pode ser um argumento contra a utilização do MPH e de outras anfetaminas medicamente aprovadas na PHDA (37,62,99,100).

Vários estudos têm fornecido informações importantes sobre esta temática corroborando os achados farmacocinéticos, confirmando que o tratamento da PHDA com medicação estimulante, sob acompanhamento médico, não despoleta um maior risco de abuso de substâncias no decorrer da vida do indivíduo (62,101).

Existem atualmente estudos que indicam que o tratamento da PHDA com estimulantes pode até reduzir o risco de consumo de substâncias na vida adulta, já que o tratamento durante a infância permite um maior controlo dos sintomas da patologia tanto a nível social como escolar, o que torna estes indivíduos mais aptos na vida adulta e portanto, menos suscetíveis de incorrerem em comportamentos de risco nessa fase da sua vida (22,28).

4.2 Não Estimulantes

Nas últimas décadas, os compostos não estimulantes têm surgido como forma alternativa de tratamento da PHDA e surgem como alternativa em casos em que não existe resposta terapêutica com psicoestimulantes ou quando existem RAMs que impeçam a utilização destes (4).

Em Portugal, a única medicação não estimulante aprovada e comercializada para o tratamento da PHDA é a ATX. Noutros países existem outros fármacos que estão aprovados para uso na patologia como a clonidina e a guanfacina. O bupropiom, risperidona, modafinil e antidepressivos tricíclicos como a imipramida podem ser utilizados, sendo que a sua utilização se deve na, maioria das situações, à existência de comorbilidades (22,47,62).

4.2.1 Atomoxetina

No caso de alguns doentes com PHDA pode ser indicada a terapêutica não estimulante, nomeadamente a ATX. As razões mais frequentes para que tal aconteça são o facto da terapêutica aplicada anteriormente com estimulantes não resultar em melhorias sintomatológicas, o de existirem RAMs provocadas pelos estimulantes que tornam a sua utilização intolerável, a existência de alguma comorbilidade do foro mental e indivíduos com diagnóstico de abuso e consumo de substâncias (37,83).

A ATX é o único fármaco a par do MPH, aprovado para o tratamento da PHDA em Portugal. Foi permitida a sua utilização sob a forma de cloridrato de atomoxetina (figura 4.4) para a PHDA, a partir de 2005 e aprovada a sua comparticipação pelo SNS em 37% a partir de 2014 (37,102,103).

Este medicamento é a alternativa não estimulante mais usada no tratamento da PHDA e trata-se de um potente inibidor seletivo de recaptação da noradrenalina (62).

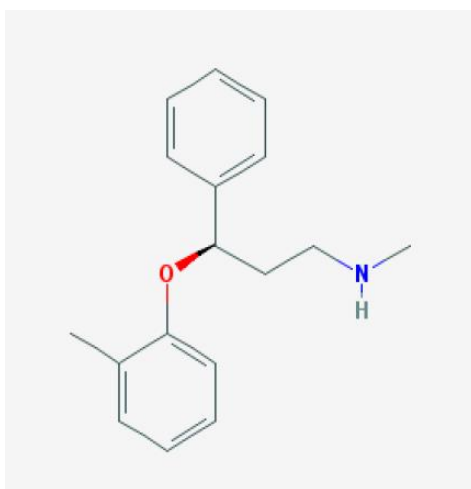


Figura 4.4 - Estrutura química do cloridrato de atomoxetina, retirado de (44)

Apesar de ainda não se encontrar totalmente esclarecido o mecanismo de ação da ATX, este parece dever-se à sua capacidade de inibição seletiva de recaptação pré-sináptica de noradrenalina no PFC. Esta inibição acontece devido à enorme seletividade e afinidade da ATX pelos NET. Ao bloquear este transportador faz com que a concentração de NE aumente na fenda sináptica, o que resulta num aumento do nível de NE, normalizando-os (figura 4.5). Esta regulação da neurotransmissão é a base para que exista uma redução sintomatológica significativa nestes indivíduos quando

medicados com ATX, já que os níveis de NE se encontram diminuídos em doentes com PHDA (83,104,105).

A ATX não intervém diretamente no sistema dopaminérgico como acontece com os estimulantes, mas estudos demonstram que pode existir um pequeno aumento nos níveis de DA. Isto acontece pelo facto de o NET também poder transportar DA, não sendo, porém, o aumento dopaminérgico significativo (37,105).

O NET está presente em várias regiões, mas apresenta-se em maior concentração no PFC, ao contrário do que acontece no núcleo accumbens e estriado. Os efeitos de modulação dos níveis de NE pela ATX ocorrem por isso, maioritariamente no PFC. Isto leva, por um lado, a que o potencial de abuso da ATX seja muito diminuto já que não atua fortemente em regiões associadas à recompensa como o núcleo accumbens e por outro lado, a que a ATX apresente uma menor eficácia, em muitos dos estudos, quando comparada com a medicação estimulante (37,104).

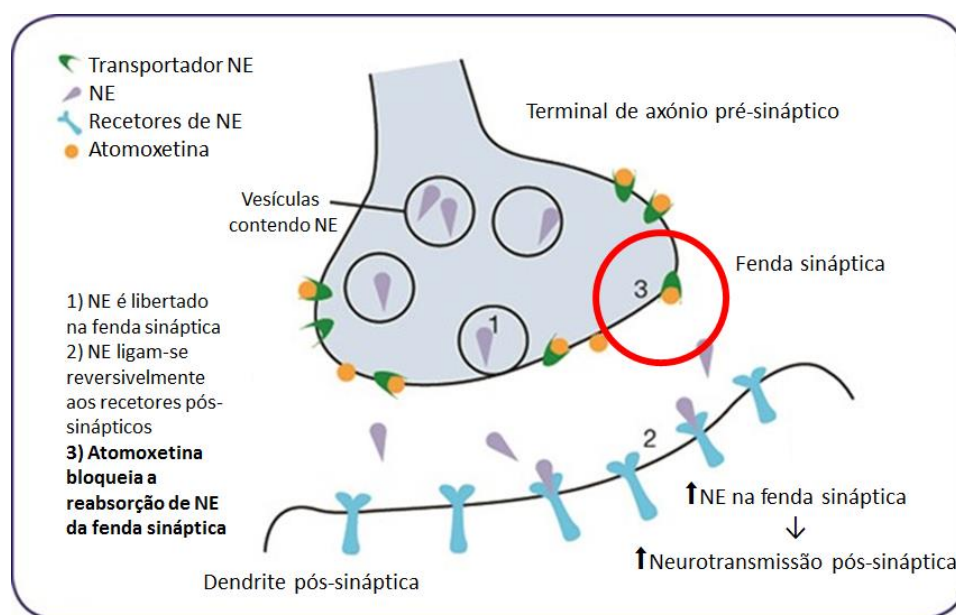


Figura 4.5 – Mecanismo de ação da atomoxetina, adaptado de (105)

Um estudo de dupla ocultação realizado com 562 crianças e adolescentes com PHDA, dos 6 aos 16 anos, permitiu comparar as respostas terapêuticas decorrentes do tratamento com MPH, ATX e placebo. Foi aleatoriamente atribuída a medicação que poderia ser ATX em dosagens entre 0,8 e 1,8 mg/kg/dia, MPH em formulação de libertação prolongada em dosagens entre 18 a 54 mg/dia e placebo, por um período de

6 semanas. A resposta à terapêutica foi de 45% para ATX e 56% para MPH, e os doentes com placebo apresentaram valores de resposta na casa dos 20%. Após este período de testes, os doentes que estavam a tomar ATX trocaram para MPH e vice-versa. Esta troca permitiu verificar que um terço dos doentes mostraram resultados terapêuticos preferenciais com um dos fármacos, metade dos doentes responderam a ambos os tratamentos e 22% não responderam a nenhum dos fármacos. Estes resultados sugerem que a suscetibilidade terapêutica de alguns doentes só a um dos fármacos se pode dever a uma sensibilidade aos diferentes mecanismos de ação farmacológica e a diferenças na resposta farmacocinética e metabólica em cada um dos indivíduos (62). Apesar de pequena a diferença entre a ATX e o MPH em formulação de libertação prolongada, a maioria dos estudos corrobora o estudo anterior no sentido de a eficácia do MPH se revelar superior em doentes com PHDA (22).

A ATX é comercializada em Portugal com o nome de Strattera[®], pela Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Este fármaco encontra-se ainda no período de tempo de patente, não havendo, por isso, genéricos comercializados. As dosagens atualmente comercializadas de ATX em cápsula são de 10, 18, 25, 40, 60, 80 mg e existe uma versão em solução oral de 4 mg/ml de ATX, em Portugal (tabela 4.2). Apesar de estarem aprovadas cápsulas de 100 mg de ATX, estas não se encontram neste momento em comercialização (103,106).

A ATX, em cápsulas e em solução oral, é por via oral em regime de dose única de manhã, com ou sem alimentos. Nos casos de doentes que não consigam atingir a resposta clínica desejada com uma dose única, tanto por RAMs ou por pouca eficácia, pode-se aplicar a terapêutica duas vezes por dia. Para aplicar uma terapêutica bidiária deve-se dividir uniformemente a dose diária única, realizando uma toma pela manhã e outra ao princípio da noite (103,106).

As dosagens de ATX a aplicar são dependentes do peso e idade do doente. Para instituição da terapêutica em crianças e adolescentes até 70 kg, deve-se iniciar a terapêutica com uma dose total diária de 0,5 mg/kg, que deve ser mantida durante um período mínimo de 7 dias. Consoante a resposta clínica após esse período pode-se proceder um aumento da dosagem. A dose de manutenção recomendada é de 1,2 mg/kg/dia, não se tendo demonstrado nenhum benefício terapêutico com doses

superiores ao indicado. Em casos de crianças e adolescentes com mais de 70 kg, a dose inicial a aplicar será de 40 mg, tal como nos adultos. O período mínimo de 7 dias antes de considerar um aumento de dose é transversal a qualquer peso e idade do doente. O aumento de dose pode levar à implementação de uma dosagem até 80 mg em crianças e adolescentes com mais de 70 kg e até 100 mg em adultos (103,106).

Tabela 4.2 - Medicamentos, comercializados em Portugal, cujo princípio ativo é o cloridrato de atomoxetina e respetivas informações clínicas; adaptado de (103,106)

Nome do medicamento		Strattera®	
Princípio ativo	Cloridrato de atomoxetina		
Forma Farmacêutica	Cápsula	Solução oral	
Dosagem e número de unidades comercializado	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg - 7 unidades • 18 mg – 7 unidades • 25 mg – 28 unidades • 40 mg – 28 unidades • 60 mg – 7 e 28 unidades • 80 mg – 28 unidades 	4 mg/ml, frascos de 100ml (1 ou 3 unidades)	
Dose inicial (diária)	<ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg/kg em crianças/adolescentes até 70kg. - 40 mg em crianças/adolescentes com mais de 70kg e adultos. 	Utilização de seringa doseadora de 10 mL com escala de 1 mL e aplicação das dosagens referidas para as cápsulas.	
Dose de manutenção (diária)	<ul style="list-style-type: none"> - 1,2 mg/kg/dia em crianças/adolescentes até 70kg. - 80 mg em crianças/adolescentes com mais de 70kg. - 80 mg a 100 mg em adultos. 	Utilização de seringa doseadora de 10 mL com escala de 1 mL e aplicação das dosagens referidas para as cápsulas.	
Dose máxima (diária)	<ul style="list-style-type: none"> - Não existem em crianças e adolescentes até 70kg benefícios adicionais de doses superiores a 1,2 mg/kg/dia. - 100 mg em crianças/adolescentes/adultos com mais de 70kg. 		

A dose em mg/kg a aplicar de fármaco não varia consoante o tipo de forma farmacêutica aplicada. O que acontece em ambos os casos é que, é necessário fazer o cálculo da dosagem total a aplicar para o peso do doente e verificar qual a dosagem disponível para a toma. No caso de um uma criança com 35 kg e pretendendo que a administração inicial seja feita em cápsula, verifica-se que a dose será de 17,5 mg/dia, portanto pode-se recorrer às cápsulas de 18 mg disponíveis. Neste mesmo caso, se for preferível utilizar ATX em solução oral, tem de ter em conta que por cada ml existem 4

mg do fármaco, sendo por isso necessário 4,375 ml da mesma. Como a escala da seringa doseadora é de 1 ml, aplica-se 4 ml de dose inicial de fármaco nesta criança (103,106).

A ATX quando administrada por via oral, é rápida e quase completamente absorvida, atingindo picos de concentração máxima no plasma 1 a 2 h após a toma. Dependendo das diferenças entre indivíduos quanto ao efeito de primeira passagem do fármaco, este apresenta níveis de biodisponibilidade oral absoluta da entre 63 a 94%. A ingestão da ATX pode ser feita com ou sem alimento. Estudos referem que a concentração máxima no plasma do fármaco pode variar em função disso, podendo ocorrer esse pico após uma hora quando administrado sem alimentos e após três horas quando administrado com alimentos (62). A semivida média de eliminação do fármaco é de ~3,6 horas em indivíduos metabolizadores extensivos e de 21 horas por metabolizadores lentos. A farmacodinâmica do fármaco difere da sua farmacocinética, já que a duração de ação da ATX na redução dos sintomas dura muito mais que o tempo de meia vida do fármaco, daí que uma dose diária seja normalmente suficiente para controlar a sintomatologia. Ao implementar esta terapêutica o objetivo passará por acertar com uma dosagem da ATX que se traduza numa resposta terapêutica no doente durante o tempo em que este se mantém ativo (pelo menos 8 a 12 h) (62,103,106).

Tal como no MPH, uma das recomendações importantes aquando da utilização independentemente do tipo de formulação e forma farmacêutica, é a sua suspensão pelo menos uma vez por ano para avaliação do estado do doente (103,106)

As recomendações relativamente à segurança da ATX passam por submeter os doentes, antes do início do tratamento, a uma avaliação do estado cardiovascular (pressão arterial e frequência cardíaca, por uma monitorização regular da pressão arterial e frequência cardíaca durante o tratamento e também por uma reavaliação do peso do doente, já que a dosagem da terapêutica depende desse fator (103,106).

As RAMs decorrentes da utilização da ATX variam de doente para doente, sendo na sua maioria espontâneos e ligeiros. Os efeitos secundários mais frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$) são a diminuição do apetite, insónias, cefaleias, dores abdominais, sonolência, tonturas, obstipação, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Existem algumas RAMs mais

graves que incluem labilidade emocional, retenção urinária, psicose, espasmos musculares, entre outros (103,106).

As preparações de ATX estão contraindicadas em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a ATX ou a algum dos excipientes, glaucoma de ângulo fechado, uma vez que estudos revelam que esta terapêutica aumenta a incidência de midríase (dilatação da pupila), feocromocitoma e perturbações cardiovasculares ou cerebrovasculares graves, como insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e aneurisma cerebral (103,106).

São também conhecidas interações medicamentosas da ATX com : inibidores da monoamina-oxidase não seletivos e irreversíveis (como por exemplo isocarboxazida), estando contraindicados em indivíduos em tratamento ou num período mínimo de 14 dias após interrupção de terapêutica, devido ao risco de crise hipertensiva; anti hipertensores, como os agonistas α -2 de ação central (por exemplo a clonidina), já que pode diminuir a eficácia destes fármacos; fármacos que afetam a noradrenalina, como os antidepressivos (venlafaxina, mirtazapina) e descongestionantes à base de pseudoefedrina e fenilefrina, já que pode existir sinergia; agonistas β -2 como o salbutamol, que quando administrado em doses elevadas pode potenciar a ação do sistema cardiovascular (trata-se de uma hipótese, pois não há total concordância neste sentido); fármacos conhecidos por diminuírem o limiar convulsivante como tramadol, bupropiona, cloroquina e fenotiazidas e antidepressivos tricíclicos; e fármacos inibidores do CYP2D6 como a fluoxetina, paroxetina, propranolol e terbinafina, já que podem levar a uma exposição 6 a 8 vezes superior à ATX, uma vez que a ATX é metabolizada por este CYP. No caso de ser necessário aplicar ATX a doentes que já estejam a tomar fármacos inibidores do CYP2D6, deve-se aplicar a ATX de forma bastante gradual e não recorrendo a uma dose final tão elevada (62,103,106).

Os dados clínicos disponíveis da atuação da ATX em relação a mulheres grávidas são limitados, não devendo por isso o fármaco ser usado a não ser que os benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto. Os estudos existentes foram realizados em animais e não indicam, à partida, efeitos nefastos durante a gravidez. Relativamente à amamentação, os testes existentes sobre o efeito da ATX realizados em ratos, revelam que a ATX e os seus metabolitos são excretados no leite. Apesar de não haver certezas

quanto a esta substância ser excretada no leite humano, a ATX deve ser evitada durante o aleitamento (103,106).

A ATX tem sido reportada como bem tolerada, eficaz e com menor potencial de abuso. Apesar de não se mostrar tão efetiva nos estudos como os estimulantes, tem-se revelado um fármaco de extrema utilidade para controlo da sintomatologia base da PHDA (44).

4.2.2 Outros Fármacos utilizados na PHDA

Existem fármacos aprovados noutros países, nomeadamente nos Estados Unidos da América, para o tratamento da PHDA como a clonidina e a guanfacina, ambos em formulações de libertação prolongada (22,62,107).

Atualmente, em Portugal, apenas o MPH e a ATX estão comercializados para o tratamento farmacológico da PHDA. No entanto, quando estão presentes comorbilidades que influenciem negativamente a relação risco/benefício ou a resposta à terapêutica não é a esperada, considera-se relevante a aplicação de outros fármacos: a risperidona que se trata de um antipsicótico; os antidepressivos tricíclicos como a imipramina, clomipramida, amitriptilina e nortriptilina; o bupropiom que se trata de um antidepressivo; o modafinil que é utilizado no tratamento de perturbações do ciclo sono-vigília, e a clonidina que é um agonista α -adrenérgico utilizado como anti-hipertensor (22,37,62).

A guanfacina encontra-se neste momento aprovada para utilização no espaço europeu para a PHDA, pela Agência Europeia do Medicamento. Os comprimidos de libertação prolongada estão permitidos nas dosagens de 1 mg, 2 mg, 3 mg e 4 mg, embora ainda não se encontrem comercializados em Portugal (22,62,107).

A clonidina e a guanfacina são dois fármacos agonistas α -2 adrenérgicos dos recetores pré e pós-sinápticos, sendo que a clonidina apresenta grande afinidade com os recetores pós-sinápticos α -2 adrenérgicos dos subtipos A, B e C, enquanto que a guanfacina é seletiva para os recetores α -2 adrenérgicos do subtipo A. Estes recetores intervêm na neurotransmissão de NE no PFC, por isso quando a sua ação é potenciada

verifica-se uma melhoria em certas áreas como por exemplo, na memória de trabalho (22,62). Apesar do mecanismo de ação destes fármacos não se encontrar completamente esclarecido, existe uma teoria de base aceite a nível do SNS relativamente à guanfacina. Esta teoria baseia-se no facto de os recetores adrenérgicos α -2 se encontrarem acoplados às proteínas G inibitórias, que por sua vez, afetam a regulação dos canais catiónicos ligados a nucleótidos cíclicos ativados por hiperpolarização (canais HCN – do inglês *Hiperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated*) (108,109).

Para compreensão deste mecanismo, analisa-se a presença destes canais nas dendrites apicais dos neurónios piramidais, uma vez que estes são essenciais na comunicação do PFC. Estes canais, permeáveis ao Na^+ e ao K^+ permitem, quando abertos, o transporte de Na^+ para o interior da célula, ocorrendo hiperpolarização e consequente transmissão elétrica do sinal neuronal. Este aumento de transmissão neuronal resulta, no entanto, numa diminuição das comunicações entre neurónios piramidais, devido à dispersão dos impulsos sinápticos (108,109).

A estimulação dos recetores adrenérgicos α -2 pela guanfacina/clonidina, leva à ativação da proteína G inibitória. Esta proteína vai inibir a enzima adenilciclase, que impede a conversão de adenosina trifostato (ATP) em Adenosina Monofostato Cíclica (cAMP), o que resulta numa diminuição de cAMP. A diminuição de cAMP leva a um encerramento dos canais catiónicos ligados a nucleótidos cíclicos ativados por hiperpolarização, resultando numa diminuição da eficácia do impulso, uma vez que o cálcio não consegue entrar por este canal para a célula. Por outro lado, e devido ao encerramento destes canais catiónicos, ocorre um aumento da conectividade dos neurónios piramidais, levando a um melhor funcionamento da conexão no PFC (108,109).

Estes fármacos têm vindo a ser utilizados na prática clínica mais em situações em que se verifiquem comorbilidades, podendo ou não, estar associados a estimulantes. Neste momento a clonidina (Kapvay[®]) e guanfacina (Intuniv[®]) de libertação prolongada estão aprovadas em monoterapia em alguns países para crianças com PHDA, pois têm demonstrado bons níveis de eficácia e segurança nos estudos realizados (22,62).

Alguns estudos revelam que em casos de comorbilidade com tiques, uma redução dos sintomas da PHDA e dos tiques, quando administrada clonidina em formulação de libertação imediata e MPH. A clonidina em formulação de libertação imediata demonstra também efeitos clínicos quando aplicada em monoterapia, no entanto estes efeitos mostram-se inferiores quando comparados ao MPH *per si* ou quando combinados os dois fármacos. De uma forma geral, as formulações de libertação prolongada de agonistas α -2 são melhor toleradas do que as de libertação imediata, já que a rápida absorção nos fármacos de libertação imediata leva a um pico de concentração plasmático que pode gerar efeitos secundários como sedação, hipotensão e xerostomia (22,62).

A segurança cardiovascular é uma das preocupações quando se administram estimulantes com agonistas adrenérgicos α -2. Estudos realizados com guanfacina a curto e longo prazo não demonstraram nenhuns efeitos secundários com gravidade a nível cardíaco. O único efeito secundário revelado em certos casos, a longo prazo, foi uma redução da pressão arterial e de frequência cardíaca. Por isso, antes de administrar este tipo de medicação a condição cardíaca deve ser avaliada estabelecendo-se uma linha base para a pressão arterial e para a frequência cardíaca, devendo estes parâmetros ser analisados de forma periódica. Adicionalmente, o doente deve ser informado acerca da importância de manter a terapêutica sem paragens, uma vez que isso pode resultar em efeito *rebound* e levar a hipertensão (22,62,107).

Quanto aos fármacos referidos anteriormente como a risperidona, os antidepressivos tricíclicos, o bupropiom e o modafinil, são necessários mais estudos que revelem a sua ação na PHDA, uma vez que estes parecem estar mais direccionados para o tratamento das comorbilidades do que para a PHDA propriamente (22,62).

4.3 Linhas Orientadoras da Terapêutica Farmacológica

Em Portugal, não existem linhas orientadoras de aplicação farmacológica definidas pela DGS, o que leva a que se tenha de seguir normas orientadores implementadas a nível mundial ou a nível europeu.

No âmbito do 6º Simpósio da PHDA em Portugal, foi criado um documento denominado “Protocolo da Consulta de PHDA” que refere as linhas orientadoras da terapêutica aplicadas nas consultas de hiperatividade do Centro de Desenvolvimento Luís Borges, em Coimbra. Segundo este protocolo, o tratamento psicofarmacológico inicial deve ser realizado com um psicoestimulante, sendo o MPH o fármaco a aplicar, já que apresenta elevados padrões de eficácia e segurança entre os psicofármacos. Na ausência de resposta satisfatória ao MPH, contraindicações, efeitos adversos ou quando coexistem com tiques ou ansiedade, aplica-se a ATX. Sendo estes os únicos fármacos aprovados em Portugal especificamente para o tratamento da PHDA, consideram-se estes dois como os fármacos de 1ª linha. Como fármacos de 2ª linha consideram-se os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos como a risperidona e anti-hipertensores como a clonidina, que só se utilizam quando os fármacos de primeira linha são ineficazes ou existem comorbilidades (95).

Existem vários documentos com linhas orientadores de diagnóstico e tratamento, a nível europeu, fazendo alguns referência ao termo PHDA e outros ao termo desordem hipercinética. De seguida, encontram-se as recomendações de dois importantes documentos quanto à patologia a nível europeu, publicados pelo NICE e pela *European Society for Child and Adolescent Psychiatry* (7,8,110).

O NICE publicou em 2008, um guia para clínicos com recomendações de diagnóstico e orientação da PHDA em crianças e adultos, que foi revisto em fevereiro de 2016. No guia refere-se que o tratamento farmacológico deve fazer parte de um plano de tratamento que inclui intervenções a nível psicológico, comportamental e educacional (7,8).

As recomendações para crianças em idade escolar e jovens com PHDA que revelam a perturbação com uma intensidade moderada passam por não recomendar como primeira linha de tratamento a terapêutica farmacológica, a não ser que haja recusa de intervenções não terapêuticas ou exista persistência dos sintomas após programas de treino parental (7,8).

As recomendações para crianças em idade escolar e jovens com PHDA que revelam a perturbação com uma intensidade severa, passam por iniciar a terapêutica farmacológica como primeira linha de tratamento concomitantemente com a

implementação de treinos parentais em grupo. Os fármacos de primeira escolha referidos são a ATX, dexanfetamina e MPH, que devem ser aplicados de acordo com a idade do doente, comorbilidades existentes e resposta farmacológica anterior. De acordo com isto, as recomendações de aplicação dos fármacos vão no sentido de administrar: MPH para PHDA sem comorbilidades significativas; MPH para a PHDA com comorbilidades de CD; MPH ou ATX quando existem comorbilidades como tiques, TS, ansiedade e risco de uso de estimulantes para fins recreativos; e ATX quando o MPH já foi usado e se revelou ineficaz na dose máxima tolerada ou a criança ou jovem é intolerante a doses baixas ou moderadas de MPH (7,8).

Relativamente aos adultos com PHDA as normas do NICE referem que o tratamento farmacológico deve ser a terapêutica de 1ª linha, a não ser que o doente prefira uma abordagem psicológica, sendo que aquando da aplicação de terapêutica farmacológica deve ser aplicado um programa adequado às necessidades comportamentais e psicológicas do doente. Quando se decide por aplicar a terapêutica farmacológica nos adultos, o MPH deve ser a primeira escolha, devendo a ATX ou dexanfetamina só ser consideradas quando não existe resposta ou existe intolerância ao MPH ou se existir risco de abuso dos estimulantes (7,8).

Em 2004, foi publicado por um grupo de especialistas da Bélgica, Alemanha, Itália, Suíça, Reino Unido e Holanda, em nome da *European Society for Child and Adolescent Psychiatry*, um guia de recomendações para a patologia designado de *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder*. De acordo com este documento, o método de diagnóstico pode passar tanto pelas normas de diagnóstico descritas no ICD-10, como pelos critérios diagnósticos descritos na 4ª Edição do DMS (a mais recente à data), já que os sintomas de diagnóstico são similares (110).

As recomendações de tratamento passam por um plano multidisciplinar adequado às necessidades específicas do doente. O plano passa por intervenções a nível psicológico, tanto em casa e envolvendo os membros da família, como na escola, a nível farmacológico com a aplicação de estimulantes ou não estimulantes, e a nível nutricional, referindo que apesar de haver pouco suporte científico, existe uma relação entre certos alimentos e os padrões de comportamento revelados por alguns doentes (110).

A nível farmacológico, é referido que a medicação só deve ser considerada quando o doente preenche os critérios diagnóstico segundo o DMS para a PHDA e quando os tratamentos psicológicos são insuficientes ou se trata de um caso de com maior gravidade. (110)

Segundo isto, estabelecem orientações específicas consoante a idade dos doentes com a perturbação, mas existe um fator comum a todas as faixas etárias que é a necessidade de intervenção primária a nível não farmacológico, com a aplicação de medidas de carácter psicoeducacional, de aconselhamento e suporte da criança e da família. Tratando-se de crianças com idade inferior a 6 anos na altura do diagnóstico, a medida referida anteriormente deve ser a única a considerar. Existem exceções, como casos em que ainda existam, após aplicação destas medidas, manifestações sintomatológicas significativas e que interfiram com o normal desenrolar da vida da criança, devendo nesses casos existir uma avaliação por um especialista para conseguir identificar a origem da persistência da sintomatologia. Após isso, caso não surjam alterações deve-se considerar a aplicação de terapêutica farmacológica (110).

No caso de crianças com mais de 6 anos, a abordagem passa pela identificação do grau da sintomatologia. Em situações de sintomas severos e persistentes deve-se recorrer à terapêutica estimulante, sendo que se os sintomas persistirem após isso, se deve instituir um outro estimulante em vez do primeiro utilizado. Se mesmo assim persistirem os sintomas, deve-se reforçar a terapêutica comportamental e instituir uma terapêutica de segunda linha, como a ATX. Em situações de sintomas de menor gravidade, devem ser implementadas medidas de treino parental e de apoio educacional. Só quando os sintomas persistem é que existe necessidade de implementação de terapêutica farmacológica psicoestimulante. Quando existe, mesmo assim, persistência da sintomatologia, as orientações a aplicar são as mesmas já referidas para os casos de persistência de sintomas mais severos (110).

Este documento refere ainda a aplicação de medidas em casos de existência de comorbilidades com a PHDA. É referida a comorbilidade com perturbação de conduta, dando indicações no sentido de tratar primeiramente a sintomatologia da PHDA, já que a perturbação de conduta apresenta geralmente um carácter secundário. Quando existe comorbilidade com tiques, existem indicações no sentido de se poder aplicar a

terapêutica estimulante. Se mesmo assim, os tiques se revelarem de grande interferência na vida do doente, pode-se aplicar estimulante em concomitância com medicação para a redução dos tiques como a risperidona ou a clonidina. Se os sintomas da PHDA se apresentarem de gravidade moderada, pode-se considerar somente a aplicação de tratamento à base dos fármacos noradrenérgicos já referidos. Recorrer à terapêutica comportamental nestes casos é também aconselhado, para conseguir levar em conjunto a uma redução dos tiques (110).

Com base nos guias de recomendações para a PHDA referidos, é possível verificar que quando a terapêutica farmacológica é necessária, se recorre primariamente à terapêutica estimulante como MPH e só em alternativa se recorre a terapêutica não estimulante. Constata-se também que a aplicação de fármacos como a clonidina e risperidona se aplicam em situações em que não se obtêm resultados significativos com MPH, anfetaminas ou ATX, e/ou no caso de comorbilidades (110).

Com base nos documentos referidos, é de notar a necessidade de linhas orientadoras de aplicação da terapêutica em Portugal. Apesar da existência de documentos com linhas orientadoras a nível europeu, estes não se aplicam na íntegra a Portugal, já que os fármacos aprovados para a PHDA são diferentes de país para país.

4.4 Dados da Utilização da Terapêutica Específica para a PHDA em Portugal

De acordo com dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), estão atualmente em Portugal comparticipados e comercializados no Serviço Nacional de Saúde português duas substâncias ativas com indicação para a PHDA, o MPH e a ATX (102).

O MPH começou a ser comparticipado em 2003, tratando-se de um medicamento sujeito a receita médica especial por se enquadrar na lista de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos. Tendo já passado 13 anos desde o início da comparticipação do primeiro medicamento contendo MPH em Portugal, foi realizado um estudo de análise da evolução do consumo do medicamento e que permitisse caracterizar os níveis de utilização por local de prescrição e distribuição

geográfica, entre 2003 e 2014. A mesma análise também se realizou para a ATX, mas tratando-se de um fármaco que só começou a ser participado em 2014, apresenta ainda valores residuais de consumo (102).

Os dados deste estudo foram expressos em Doses Diárias Definidas (DDD) por 1000 habitantes por dia (DHD). As Doses Diárias Definidas (DDD) são a dose média diária assumida de fármaco quando usado na sua principal indicação terapêutica, tendo sido considerado, neste caso, como base populacional os indivíduos com idades compreendidas entre os 5 e os 19 anos (102).

Este estudo revela que a utilização de MPH aumentou em muito entre 2003 e 2014 (figura 4.6), tendo em conta o número de embalagens dispensadas. Em 2014 foram dispensadas, em Portugal Continental, 276029 embalagens do fármaco, um valor quase três vezes superior ao apresentado em 2008 (102).

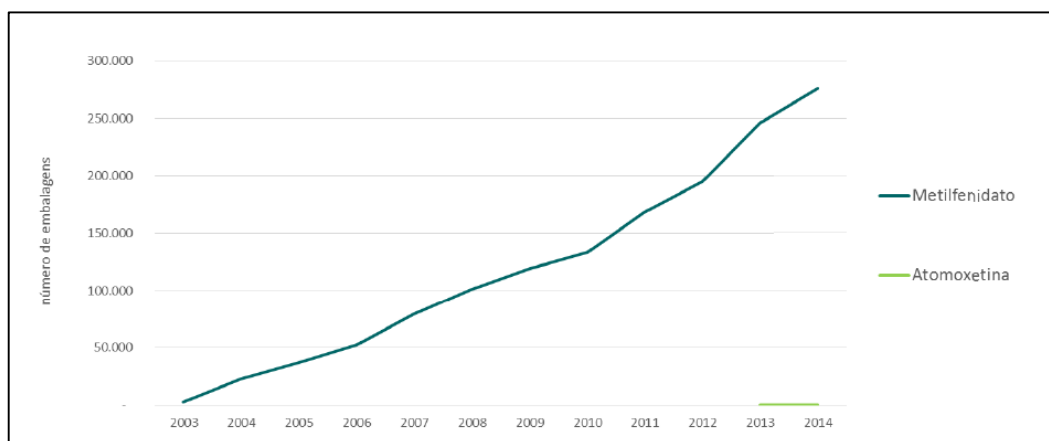


Figura 4.6 - Número de embalagens de metilfenidato e atomoxetina dispensadas em Portugal Continental entre 2003 e 2014, retirado de (102)

Com base na figura 4.7, é possível verificar um aumento crescente do consumo do fármaco na população em estudo e que em 2014 a utilização de MPH foi cerca de 13,4 DDD por 1000 habitantes/Dia, sendo mais do dobro do valor obtido em 2010 (102).

De acordo com a figura 4.8, verificam-se diferentes consumos do MPH consoante a distribuição geográfica, verificando-se os níveis mais elevados de consumo da terapêutica no distrito de Viana do Castelo e Viseu (102).

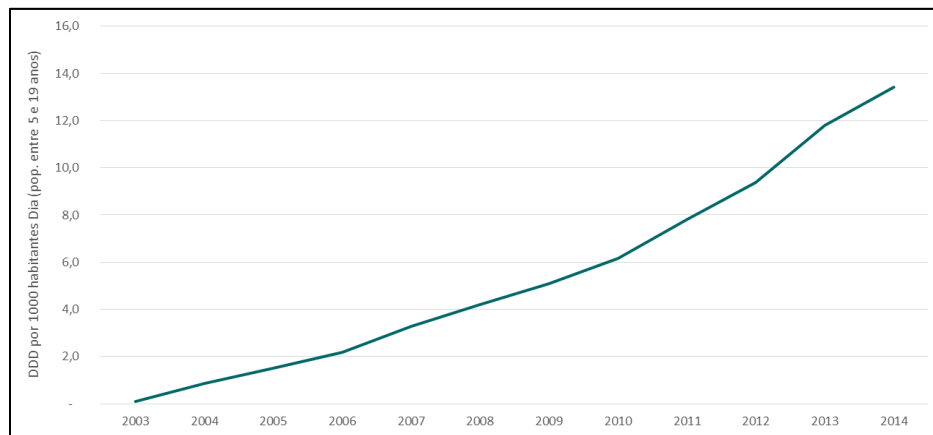


Figura 4.7 – Evolução do consumo de MPH em Portugal entre 2003 e 2014, em indivíduos com idades compreendidas entre os 5 e os 19 anos, retirado de (102)

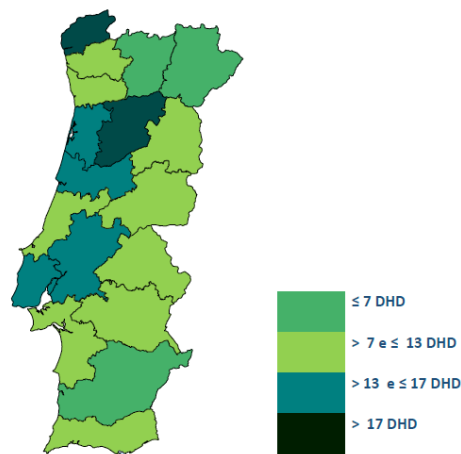


Figura 4.8 – Análise geográfica do consumo de MPH em Portugal Continental, entre 2003 e 2014, retirado de (102)

Foi analisado neste estudo a evolução dos encargos com o MPH, tanto para o Sistema Nacional de Saúde (SNS), como para o utente. Em 2006, os valores obtidos revelaram gastos a rondar pouco mais de 1 milhão de euros para os utentes e quase 1 milhão de euros para o SNS. Estes valores têm sempre vindo a aumentar, tendo-se obtido um valor, em 2014, de cerca de 8 milhões de euros em encargos com MPH, sendo que deste valor, 5 milhões de euros são suportados pelos utentes e 3 milhões pelo SNS (102).

Este estudo revela a tendência crescente de consumo do MPH em Portugal Continental, a par do que já havia sido observado noutros países, bem como os encargos crescentes que este fármaco representa para o nosso país (102).

Considera-se relevante, dado o consumo crescente de MPH confirmado pelo estudo, que se realizem mais estudos de consumo em Portugal, por forma a compreender por exemplo, as causas deste consumo. Considerando que existe uma maior consciencialização da patologia nos últimos anos, existe uma preocupação em compreender se os diagnósticos realizados correspondem ao número de diagnósticos reais e se a aplicação da terapêutica é realizada de maneira adequada (quais as dosagens instituídas, tipo de formulação e forma farmacêutica aplicada). Seria assim importante a obtenção deste tipo de dados para melhor compreensão da terapêutica aplicada na PHDA em Portugal.

5. Papel do Farmacêutico

Quando pensamos no farmacêutico, devemos lembrar-nos da versatilidade que a profissão possui, podendo um farmacêutico dedicar-se à farmácia hospitalar, à farmácia comunitária, à indústria ou até mesmo à investigação.

Relativamente ao papel do farmacêutico na farmácia comunitária, este pode e deve ser encarado com uma figura de apoio em que os cuidadores ou até mesmo os doentes no caso de se tratar dum adulto, podem recorrer não só como dispensador da medicação, mas sim como sistema de suporte e esclarecimento de dúvidas. Por exemplo, um pai duma criança com PHDA tem, muitas vezes, inseguranças quanto à necessidade prolongada de medicação e os efeitos que daí podem advir, entre outros.

É também crucial o papel que este pode desempenhar na monitorização da terapêutica instituída pelo médico, quer ao nível da possibilidade de ocorrência de RAMs, quer ao nível da posologia aplicada se encontrar adequada. Existindo fármacos dependentes do fator peso para correta aplicação da dosagem, como o caso da ATX, o farmacêutico pode verificar se existe uma intervenção regular de ajuste da dose, numa fase de crescimento. Ainda no âmbito da monitorização da terapêutica, este deve incentivar e mostrar ao doente que aquela terapêutica tem de ser mantida e que pode demorar algum tempo até que existam melhorias dos sintomas, uma vez que ao início da introdução do fármaco é preciso haver um ajuste gradual da dosagem, até se encontrar a dose mais indicada. Deve também desmistificar estes fármacos, revelando que as terapêuticas específicas para a PHDA têm bons resultados de eficácia e segurança, levando por isso a melhoria dos sintomas, quando prescritos de forma correta e utilizados de forma responsável.

O contacto próximo que o farmacêutico consegue estabelecer com os doentes na sua farmácia é importante, uma vez que permite obter um conhecimento do historial clínico de cada doente, podendo prever ou alertar para a possibilidade de uma patologia deste tipo, podendo encaminhar o utente para um especialista se achar pertinente.

O farmacêutico necessita de estar devidamente informado sobre este tipo de perturbações do foro mental, não só para que saiba dar o aconselhamento farmacoterapêutico devido, mas também porque neste caso específico, trata-se de uma

perturbação detetada na sua maioria na infância e que acompanha em alguns casos o doente pela sua vida adulta, sendo pertinente que se crie uma confiança no fármaco e na necessidade de manutenção do mesmo.

Um farmacêutico que trabalhe ao nível regulamentar ou da indústria pode intervir com os seus conhecimentos na regulação de introdução no mercado nacional de fármacos, já aprovados noutros países europeus, mas não em Portugal, como é o caso do sulfato de dexanfetamina. É também da responsabilidade do farmacêutico reconhecer a necessidade de utilização de novas terapêuticas que demonstrem maior versatilidade e eficácia no tratamento, bem como o entendimento de que em cada caso é necessário analisar qual a melhor terapêutica a atribuir e nessa perspetiva é fácil de entender que se existir um leque mais alargado de escolhas, mais facilmente se consegue encontrar um fármaco que consiga resolver da melhor forma os sintomas que o doente revela.

Um farmacêutico que trabalhe no âmbito da investigação tem um papel importante, pois sabe reconhecer com base na literatura a necessidade de existir uma cura para esta patologia. Não sendo tão fácil assim atingir um objetivo dessa dimensão, um farmacêutico contribui, em larga escala, na obtenção de novas moléculas, novas formas farmacêuticas, adaptações de moléculas já existentes, com o objetivo de procurar o melhor tratamento possível dos sintomas, com um bom perfil de libertação do fármaco, para que uma melhor *compliance* seja atingida. Sabemos, por exemplo, que em fases como a adolescência a adesão à terapêutica pode diminuir, mas podem ser aplicadas medidas nesta faixa etária, que permitam atingir os objetivos terapêuticos com maior facilidade. Apostar na redução do número de tomas por utilização de formulações de libertação prolongada, que apresentem uma toma única diária, ou recorrer a formas de administração mais fáceis, como os sistemas transdérmicos que passam despercebidos e não exigem uma manutenção diária, são ótimas formas de incentivar a manutenção da terapêutica.

6. Conclusão

Esta monografia permite compreender a necessidade de transmitir conhecimentos à população, para que esta se encontre apta a olhar para a PHDA como uma entidade clínica já bastante estudada, e não como um rótulo criado recentemente para categorizar as crianças mais irrequietas ou distraídas.

A componente multifatorial da patologia resulta num conjunto de sintomas base, a hiperatividade, a impulsividade e a desatenção, que nem sempre se evidenciam em igual intensidade, o que leva a que cada individuo manifeste a perturbação de maneira distinta. A etiologia encontra-se associada a uma componente genética, tendo sido reportadas alterações em genes específicos, como o gene do DAT e também a uma componente ambiental, como a influência que a nicotina pode exercer durante o período da gestação. Para além disso, existem também evidências fisiológicas que justificam as mudanças comportamentais observadas nestes doentes, como as alterações a nível dos neurotransmissores NE e DA no PFC.

É necessário que se encontre um consenso relativamente à designação da perturbação, que pela OMS é designada de desordem hipercinética, mas que na maioria dos manuais e artigos da área é designada de PHDA. Ao contrário de outras patologias que recorrem a um exame laboratorial específico, com instrumento de análise para o diagnóstico, a PHDA é diagnosticada através de critérios disponíveis em dois manuais, o DMS-5 e o ICD-10. O desejável seria existir um conjunto de critérios de diagnóstico, um com aplicação em crianças e jovens e outro em adultos, compilado num único manual com consenso a nível mundial para a sua aplicação, não excluindo de maneira nenhuma a complementação diagnóstica com outros testes, que seria sempre benéfica.

A terapêutica não farmacológica revela-se de extrema importância na PHDA, uma vez que é possível através de treino parental e treino cognitivo e comportamental, fornecer “ferramentas” tanto aos doentes por forma a facilitar as suas atividades quotidianas, como aos pais e professores, para que consigam gerir as dificuldades que estas apresentam enquanto crianças e jovens, da maneira mais adequada.

Ainda a nível da terapêutica, também a abordagem farmacológica se demonstra relevante no tratamento da PHDA, com bons resultados de eficácia e segurança do MPH

e da ATX, que se tratam atualmente dos dois únicos fármacos específicos para a PHDA comercializados em Portugal. Os benefícios da sua utilização mostram-se superiores aos riscos, levando a que estes possam ser utilizados em crianças. No entanto, a introdução de novas formas farmacêuticas no mercado nacional seria benéfica, para conseguir facilitar a administração e aumentar a compliance.

A partir da análise da terapêutica estimulante, é possível concluir que esta não despoleta um maior risco de abuso de substâncias no decorrer da vida do indivíduo, tornando o MPH passível de aplicação desde a infância.

A criação de linhas orientadoras de aplicação da terapêutica farmacológica, em Portugal, para a PHDA torna-se necessária, uma vez que atualmente apenas existem documentos a nível europeu de aplicação terapêutica, não se mostrando uma total aplicabilidade e consenso entre estes.

Em suma, esta monografia procurou discutir as duas vertentes da terapêutica, a farmacológica e a não farmacológica, bem como inferir quanto à importância que o farmacêutico apresenta em todo o processo da terapêutica e do comportamento do doente. Ainda que a informação, em certos temas, seja ainda escassa, este manuscrito procurou agrupar toda a informação que estava disponível e devidamente referenciada, por forma a que a abordagem do farmacêutico perante esta perturbação possa ser a efetiva, inteligente e preponderante. Existe ainda um longo caminho a percorrer, tratando-se o farmacêutico de uma peça fundamental, para que surjam novas opções terapêuticas para a PHDA.

7. Bibliografia

1. Almeida J, Xavier M, Cardoso G, Pereira M, Gusmão R, Corrêa B, et al. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1.º Relatório. Faculdade de Ciências Médicas UN de L, editor. 2013. 60 p.
2. Programa Nacional para a Saúde Mental, Direção de Serviços de Informação e Análise. Saúde Mental em números – 2014. Direção Geral da Saúde. 2014;
3. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1215–20.
4. LaRue RH, Sloman KN, Dashow E, Isenhower RW. Assessment and Intervention for Individuals with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical and Organizational Applications of Applied Behavior Analysis*. Elsevier Inc.; 2015. 217-246 p.
5. Young S, Fitzgerald M, Postma M. ADHD: making the invisible visible - white paper. 2013.
6. Associação Americana de Psiquiatria. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DMS-5). Climepsi, editor. 2014. 1122 p.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults* [Internet]. clinical guideline 72. 2008 [citado 12 de Maio de 2016]. Obtido de: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG72>
8. Nacional Collaborating Centre for Mental Health. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Book - Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), editor. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009.
9. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva; 1993. 267 p.
10. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva; 1993. 261 p.
11. Barkley R a., Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard’s Description in 1775 of «Attention Deficit». *J Atten Disord*. 2012;16(8):623–30.
12. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2010;2(4):241–55.
13. Sandberg S, Barton J. Historical development. Em: *Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood*. 2th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 1–25.
14. Conners CK. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder- Historical Development and Overview. *J Atten Disord*. 1 de Janeiro de 2000;3(4):173–91.
15. Efron D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: The past 50 years. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(1):69–73.
16. Neto AS. Hiperatividade e Défice de Atenção. 2ª edição. Lisboa: Verso da Kapa; 2014. 223 p.

17. Buitelaar JK, Kan CC, Asherson PJ. ADHD in adults: Characterization, Diagnosis, and Treatment. Vol. 170. Cambridge University Press; 2011. 328 p.
18. Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U. How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample - Results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(SUPPL. 1):59–70.
19. TRIPP G, LUK SL, SCHAUGHENCY EA, SINGH R. DSM-IV and ICD-10: A Comparison of the Correlates of ADHD and Hyperkinetic Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(2):156–64.
20. Connolly JJ, Glessner JT, Kao C, Elia J, Hakonarson H. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Pharmacotherapy--Past, Present, and Future: A Review of the Changing Landscape of Drug Therapy. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(5):632–42.
21. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655–79.
22. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. 4th ed. New York: Guilford Press; 2014. 898 p.
23. Jensen PS. Clinical considerations for the diagnosis and treatment of ADHD in the managed care setting. *Am J Manag Care*. 2009;15(5 Suppl):S129-40.
24. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649–54.
25. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Clinical Outcome in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 2016;63(May 2006):540–9.
26. Castellanos F, Lee P, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen L. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Jama*. 2002;288(14):1740–8.
27. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2016;366(16):1–13.
28. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209–25.
29. Neurobiology ADHD [Internet]. ADHD Institute. [citado 2 de Agosto de 2016]. Obtido de: <http://www.adhd-institute.com/burden-of-adhd/aetiology/neurobiology/>
30. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(6):904–16.
31. Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children. 1ª Edição. Cambridge University Press: Cambridge University Press; 2015. 410 p.
32. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S39–45.

33. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(1):17–26.
34. Morein-Zamir S, Dodds C, van Hartevelt TJ, Schwarzkopf W, Sahakian B, Müller U, et al. Hypoactivation in right inferior frontal cortex is specifically associated with motor response inhibition in adult ADHD. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(10):5141–52.
35. Wang X, Jiao Y, Tang T, Wang H, Lu Z. Altered regional homogeneity patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur J Radiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013;82(9):1552–7.
36. Mills KL, Bathula D, Dias TGC, Iyer SP, Fenesy MC, Musser ED, et al. Altered cortico-striatal-thalamic connectivity in relation to spatial working memory capacity in children with ADHD. *Front Psychiatry.* 2012;3(JAN):1–17.
37. Glaser PEA, Gerhardt GA. The Neuropsychopharmacology of Stimulants: Dopamine and ADHD. Em: Norvilitis DJM, editor. *Current Directions in ADHD and Its Treatment.* InTech; 2012.
38. Molina-Carballo A, Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A. Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;3776(May).
39. Loe IM, Feldman HM. Attention-Deficit and Hyperactivity Disorders, Neural Basis of. Second Edi. Vol. 2, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences.* Elsevier; 2015. 155-162 p.
40. Institute A. Heritability [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2016]. Obtido de: <http://www.adhd-institute.com/burden-of-adhd/aetiology/heritability>
41. Ma C-L, Arnsten AFT, Li B-M. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical α 2-adrenoceptors in monkeys. *Biol Psychiatry.* Janeiro de 2005;57(2):192–5.
42. Mette C, Zimmermann M, Grabemann M, Abdel-Hamid M, Uekermann J, Biskup CS, et al. The impact of acute tryptophan depletion on attentional performance in adult patients with ADHD. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(2):124–32.
43. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int.* 2015;82:52–68.
44. Cacabelos R. New Insights into the Pathogenesis and Pharmacogenomics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Postgenomics Drug Biomark Dev.* 2015;5(3).
45. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(8):617–28.
46. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* Elsevier Ltd; 2012;16(5):422–33.
47. Millichap JG. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Handbook. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Handbook: A Physician's Guide to ADHD.* New York, NY: Springer New York; 2011. 1-182 p.
48. Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, Fonteles M, De Sousa F, Viana G. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na criança: Aspectos neurobiológicos, diagnóstico e conduta terapêutica. *Acta Med Port.* 2010;23(4):689–96.

49. Curatolo P, Agati ED, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr.* 2010;36(79):1–7.
50. Ellenbroek B, Youn J. Childhood Disorders. Em: *Gene-Environment Interactions in Psychiatry.* Elsevier; 2016. p. 233–88.
51. Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C, et al. A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Res.* Março de 2008;158(2):123–31.
52. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: Patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr.* 2013;172(7):895–906.
53. Tosto MG, Momi SK, Asherson P, Malki K. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med.* BMC Medicine; 2015;13:204.
54. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic Controversies in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(November):1948–56.
55. Conners CK. Conners 3rd Edition (Conners 3). Vol. 28, *Journal of Psychoeducational Assessment.* 2008. 598-602 p.
56. Scott S. An update on interventions for conduct disorder. *Adv Psychiatr Treat.* 1 de Janeiro de 2008;14(1):61–70.
57. Skirrow C, Hosang GM, Farmer AE, Asherson P. An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan. *J Affect Disord.* Elsevier B.V.; 2012;141(2–3):143–59.
58. Mulraney M, Schilpzand EJ, Hazell P, Nicholson JM, Anderson V, Efron D, et al. Comorbidity and correlates of disruptive mood dysregulation disorder in 6–8-year-old children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Springer Berlin Heidelberg; 2016;25(3):321–30.
59. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* Março de 2014;171(3):276–93.
60. Rommelse NNJ, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev.* Elsevier Ltd; 2011;35(6):1363–96.
61. Erenberg G. The Relationship Between Tourette Syndrome, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Stimulant Medication: A Critical Review. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12(4):217–21.
62. Nathan PE, Gorman JM. *A Guide to Treatments That Work.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015. 993 p.
63. Ministério da Educação. Despacho Normativo n.º 24-A/ 2012, 6 de dezembro [Internet]. *Diário da República: II Série* nº236. 2012 [citado 20 de Julho de 2016]. Obtido de: <http://iave.pt/np4/215.html>
64. Ministério da Educação. Decreto-Lei nº3/2008, 7 de Janeiro [Internet]. *Diário da República: I série* N.º 4. 2008 [citado 20 de Julho de 2016]. Obtido de:

<https://dre.pt/application/file/386935>

65. DuPaul G, Eckert T, Vilaro B. The Effects of School-Based Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis 1996-2010. *School Psych Rev.* 2012;41(4):387–412.
66. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Vogel C, Schlamp D, Kratz O, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2009;50(7):780–9.
67. Sinn N, Rucklidge J. The role of nutrition and diet in learning and behaviour of children with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Lifetime Nutritional Influences on Cognition, Behaviour and Psychiatric Illness.* Woodhead Publishing Limited; 2011. 323-358 p.
68. National Collaborating Centre for Mental Health, Nacional Institute for Health and Clinical. Attention Deficit Hyperactivity Disorder - The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), editor. National Clinical Practice Guideline. British Psychological Society (UK); 2009.
69. Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, Ferrin M, Konofal E, Lecendreux M, et al. The Role of Diet in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - an Appraisal of the Evidence on Efficacy and Recommendations on the Design of Future Studies. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2014;5:416–27.
70. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): A randomised controlled trial. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2011;377(9764):494–503.
71. Duff J. Nutrition for ADHD and Autism. *Clinical Neurotherapy: Application of Techniques for Treatment.* Elsevier Inc.; 2013. 357-381 p.
72. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: Possible health implications. *Int J Dev Neurosci.* 2000;18(4–5):383–99.
73. Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients.* 2011;3(5):529–54.
74. Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: Opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry.* 11 de Janeiro de 2006;18(2):107–18.
75. World Health Organization, Uauy REA. Fats and fatty acids in human nutrition, Report of an expert consultation. Vol. 91, FAO, Food and Nutrition Paper. 2008. 180 p.
76. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids Summary of Total Fat and Fatty Acid Requirements for Adults , Infants (0-24 months) and Children (2-18 years). Geneva; 2008.
77. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptomatology: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Outubro de 2011;50(10):991–1000.

78. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275–89.
79. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2015;40(10):2298–306.
80. Arnold LE, Disilvestro RA. Zinc in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. 2005;15(4):619–27.
81. Hariri M, Azadbakht L. Magnesium, iron, and zinc supplementation for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review on the recent literature. *Int J Prev Med*. 2015;2015–Septe.
82. El Baza F, AlShahawi HA, Zahra S, AbdelHakim RA. Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt J Med Hum Genet. Ain Shams University*; 2015;17(1):63–70.
83. Tamm L. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Encyclopedia Neurosci*. 2009;617–24.
84. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Ritalina LA. 2015.
85. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Rubifen. 2011.
86. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Concerta 18mg. 2014.
87. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(9):477–92.
88. Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: Does composition matter? *CNS Drugs*. 2012;26(3):245–68.
89. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(3):179–203.
90. Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):711–21.
91. Mechanism of action: stimulants [Internet]. ADHD Institute. [citado 2 de Agosto de 2016]. Obtido de: <http://www.adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mechanism-of-action/stimulants/>
92. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Metilfenidato Farmoz 18mg. 2014.
93. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Metilfenidato Mylan 18, 36, 54 mg. 2014.

94. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Metilfenidato sandoz 18, 36, 54 mg. 2012.
95. Unidade de Hiperatividade do centro de desenvolvimento Luís Borges. Protocolo da consulta de PHDA. Em 2016. p. 22.
96. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº6/CD de 22/01/2009. 2009.
97. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Future Substance Use Disorders: Comparative Meta-Analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Janeiro de 2011;50(1):9–21.
98. Maldonado R, Robledo P, Chover AJ, Caine SB, Koob GF. D1 dopamine receptors in the nucleus accumbens modulate cocaine self-administration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;45(1):239–42.
99. Volkow ND. Is Methylphenidate Like Cocaine? *Arch Gen Psychiatry*. 1 de Junho de 1995;52(6):456.
100. Vastag B. Pay attention: ritalin acts much like cocaine. *JAMA*. 2001;286(8):905–6.
101. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes. *JAMA Psychiatry*. 1 de Julho de 2013;70(7):740.
102. Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico - INFARMED. Medicamentos para a Hiperatividade com Défice de Atenção. Lisboa; 2015.
103. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Strattera 10, 18,25,40, 60, 80mg. 2013.
104. Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: A review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2009;11(3):203–26.
105. Mechanism of action: non-stimulants [Internet]. ADHD Institute. [citado 2 de Agosto de 2016]. Obtido de: <http://www.adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mechanism-of-action/non-stimulants/>
106. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Resumo das características do medicamento - Strattera 4 mg/ml. 2014.
107. Agência Europeia do Medicamento (EMA). Intuniv - guanfacina [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2016]. Obtido de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003759/human_med_001910.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
108. Álamo C, López-muñoz F. Mechanism of action of guanfacine : a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). 2016;44(3):107–12.
109. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig*. Springer International Publishing; 2015;1–25.
110. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - First upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry, Suppl*. 2004;13(1).

8. Anexos

Anexo 1: Critérios de diagnóstico segundo o DSM-IV [adaptado de (6)]

DSM-5: Critérios de Diagnóstico da Perturbação de Hiperatividade / Défice de Atenção

CRITÉRIO A: Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado por (1) e/ou (2). Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamentos de oposição, desafio, hostilidade ou falhas na compreensão de tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos e mais) são necessários pelo menos 5 sintomas em (1) e/ou (2).

(1) Desatenção: 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelo menos durante 6 meses num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacto negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais:

- a) Frequentemente, falha em prestar atenção aos pormenores ou comete erros por descuido nas tarefas escolares, no trabalho ou noutras atividades (por exemplo, negligência ou perde pormenores, o trabalho é impreciso).
- b) Frequentemente, tem dificuldades em manter a atenção no desempenho de tarefas ou atividades (por exemplo, tem dificuldades em manter-se concentrado durante as aulas, conversas ou leitura prolongada).
- c) Frequentemente, parece não ouvir quando se lhe fala diretamente (por exemplo, parece estar com o pensamento noutra assunto, mesmo na ausência de uma distração óbvia).
- d) Frequentemente, não segue as instruções e não termina os trabalhos escolares, encargos ou deveres no local de trabalho (por exemplo, inicia as tarefas, mas depressa perde a concentração e é facilmente desviado).
- e) Frequentemente, tem dificuldades em organizar tarefas e atividades (por exemplo, dificuldade em gerir tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e pertences em ordem; trabalho confuso e desorganizado; tem uma pobre gestão de tempo; falha em cumprir prazos).
- f) Frequentemente, evita, não gosta ou está relutante em envolver-se em tarefas que requeiram um esforço mental mantido (por exemplo, trabalhos escolares ou de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparar relatórios, completar formulários, rever textos longos).
- g) Frequentemente, perde objetos necessários para tarefas ou atividades (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, documentos, óculos, telemóveis).
- h) Frequentemente, é facilmente distraído por estímulos alheios (para adolescentes mais velhos e adultos podem-se incluir pensamentos não relacionados).
- i) Esquece-se com frequência das atividades quotidianas (por exemplo, efetuar tarefas, fazer recados; para adolescentes mais velhos e adultos, devolver chamadas, pagar contas, manter compromissos).

(2) Hiperatividade e Impulsividade: 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelo menos durante 6 meses num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacto negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais:

- a) Frequentemente, agita ou bate com as mãos e os pés ou remexe-se quando está sentado.
- b) Frequentemente, levanta-se em situações em que se espera que esteja sentado (por exemplo, levanta-se do seu lugar na sala de aula, no escritório ou outro local de trabalho ou noutras situações que requerem permanecer sentado).
- c) Frequentemente, corre ou salta em situações em que é inadequado fazê-lo. (Nota: Em adolescentes ou adultos pode limitar-se a sentir-se irrequieto).
- d) Frequentemente, é incapaz de jogar ou envolver-se com tranquilidade em atividades de lazer.
- e) Está frequentemente «em movimento», agindo como se estivesse «ligado a um motor» (por exemplo, sente-se desconfortável ou é incapaz de estar quieto por períodos extensos, como

em restaurantes, encontros; pode ser experienciado por outros como estando impaciente ou com dificuldade em acompanhar).

- f) Frequentemente, fala em excesso.
- g) Frequentemente, precipita as respostas antes que as perguntas tenham acabado (por exemplo, completa as frases das pessoas; não consegue esperar pela sua vez de entrar na conversa).
- h) Frequentemente, tem dificuldades em esperar pela sua vez (por exemplo, enquanto espera numa fila).
- i) Frequentemente, interrompe ou interfere nas atividades dos outros (por exemplo, intromete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas das outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se ou assumir o controlo do que os outros estão a fazer).

CRITÉRIO B. Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade surgiram antes dos 12 anos de idade.

CRITÉRIO C. Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em 2 ou mais contextos (por exemplo, em casa, escola ou trabalho; com amigos ou familiares; noutras atividades).

CRITÉRIO D. Existem provas evidentes de que os sintomas interferem com, ou reduzem, a qualidade do funcionamento social, académico ou ocupacional.

CRITÉRIO E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são mais bem explicados por outra perturbação mental (por exemplo, perturbação do humor, perturbação da ansiedade, perturbação dissociativa, perturbação da personalidade ou abstinência de substâncias).

Anexo 2: Normas orientadoras de diagnóstico da Desordem Hipercinética segundo o ICD-10 [adaptado de (10)]

ICD-10: Normas orientadoras de diagnóstico da Desordem Hipercinética

A pesquisa do diagnóstico de desordem hipercinética requer uma presença de níveis anormais de inatenção e inquietação que são perceptíveis em diversas situações e persistentes no tempo, podendo o mesmo ser demonstrado por observação direta, não sendo causados por outras desordens como autismo ou outras desordens afetivas.

Critérios G1 – Demonstração de níveis anormais de atenção, atividade e impulsividade em casa, para a idade e nível de desenvolvimento da criança, como evidenciado em (1), (2) e (3):

(1) Pelo menos 3 dos seguintes problemas de atenção:

- a) Atividades espontâneas de curta duração;
- b) Frequentemente deixa a atividade que estava a fazer inacabada;
- c) Muito frequentemente troca entre atividades;
- d) Falta de persistência na realização das tarefas dadas pelos adultos;
- e) Distrai-se facilmente durante o estudo, por exemplo realização dos trabalhos de casa ou um trabalho de leitura.

(2) Adicionalmente pelo menos 3 dos seguintes problemas relativamente à atividade:

- (a) Muito frequentemente anda a correr ou trepa de forma excessiva em situações inapropriadas; para que não é capaz de permanecer quieto.
- (b) Inquietação marcadamente excessiva, remexendo-se e contorcendo-se durante atividades espontâneas;
- (c) Inquietação marcadamente excessiva em atividades em que se esperar uma maior calma (por exemplo, hora das refeições, viajar, ida à igreja);
- (d) Frequentemente deixa o lugar na sala de aula ou noutras situações onde teria de permanecer sentado;
- (e) Frequentemente tem dificuldades em brincar quieto;

(3) Adicionalmente pelo menos um dos seguintes problemas de impulsividade:

- (a) Frequentemente apresenta dificuldades em aguardar pela sua vez em jogos ou situações de grupo;
- (b) Frequentemente interrompe ou intromete-se com os outros (por exemplo, nas conversas ou jogos)
- (c) Frequentemente começa a dizer respostas as questões antes das mesmas terem sido terminadas.

Critérios G2. Demonstração de níveis anormais de atenção e atividade na escola ou no infantário, para a idade e nível de desenvolvimento da criança, como evidenciado em (1) e (2):

(1) Pelo menos dois dos seguintes problemas de atenção:

- (a) Falta de persistência na realização das tarefas;
- (b) Distrai-se facilmente (por exemplo, com facilidade é distraído por estímulos externos);
- (c) Muda frequentemente de atividade quando tem oportunidade de escolha;
- (d) Frequentemente tem brincadeiras de curta duração;

(2) E pelo menos 3 dos seguintes problemas relativamente à atividade:

- (a) Atividade motora (correr, saltar) de forma contínua (ou quase), quando em situações em que lhe é permitida atividade livre.
- (b) Inquietação marcadamente excessiva, remexendo-se e contorcendo-se durante atividades estruturadas
- (c) Elevados momentos de distração durante a realização das tarefas;
- (d) Frequentemente fora do lugar quando lhe é requerido para permanecer sentado;
- (e) Frequentemente tem dificuldades em brincar quieto.

Crítérios G3. Observação direta de níveis anormais de atenção ou atividade. Isto deve ser excessiva dada a idade da criança ou o nível de desenvolvimento. A evidência pode ser qualquer uma das seguintes:

(1) Observação direta dos critérios G1 ou G2 acima, isto é não somente por ter sido reportado pelos pais ou professores.

(2) Observação de níveis anormais de atividade motora ou comportamento off durante a realização de atividades ou falta de persistência nas atividades, em ambientes fora da escola ou de casa.

(3) Baixo desempenho em testes psicométricos de atenção.

Crítérios G4. Não preenche os critérios de Desordem persuasiva de comportamento (F84), mania (F30), depressão (F32) ou ansiedade (F41).

Crítérios G5. Início dos sintomas antes dos 7 anos de idade.

Crítérios G6. Duração de pelo menos 6 meses.

Crítérios G7. QI acima dos 50.