

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTO A LONGO PRAZO DO USO DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Trabalho submetido por

Yanis Beaini

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTO A LONGO PRAZO DO USO DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Trabalho submetido por
Yanis Beaini
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Alexandre Quintas

novembro de 2024

Dedicatória

Para Mémé

“Ao vencermos sem perigo, triunfamos sem glória.”

Pierre Corneille

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que foram um apoio na realização da minha tese.

Em primeiro lugar, ao professor Doutor Alexandre Quintas, que me foi de uma ajuda preciosa e me partilhou o seu saber extraordinário.

A todos os meus professores que deram o seu máximo para a minha aprendizagem.

Aos meus pais e ao meu irmão, que estiveram sempre lá do início ao fim.

À minha avó, mémé que sempre acreditou em mim e que eu gostaria que tivesse visto eu acabar os meus estudos.

Antoine, Fares, Gigi, Amandine, Célia, Ana, Rayan e Aram, sem os quais estes 5 anos não teriam o mesmo sabor.

À Dania, que sempre me deu força para continuar desde o início.

Aos meus amigos do recreativo, com quem passei os melhores momentos na faculdade; aqueles que fazem com que nunca me esqueça de Portugal: Gui, Ferro, Vânia, Kiko, Agostinho e Diogo.

Às más companhias com quem nunca ri tanto: Antoine Lima, Pauline, Chloé, Loan, Garance e Lisa.

Aos meus colegas de casa e amigos mais insólitos, engraçados e extraordinários que podem existir: Menino Rayan, Ricky e Dario.

À AAIUEM, que me proporcionou momentos inesquecíveis e que me ajudou imenso a integrar-me nos costumes portugueses e na cultura da faculdade.

A doutora Sara que me ajudou muito durante o meu estágio na comunitária, bem como toda equipa da farmácia.

Resumo

A perturbação de défice de atenção e hiperatividade (AHDH) é uma perturbação crónica do desenvolvimento neurológico (Santé mentale au Québec, 1997). Esta perturbação é complexa e multifatorial, envolvendo os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. O sistema dopaminérgico é o mais diretamente envolvido no ADHD, especialmente alguns recetores dopaminérgicos, nomeadamente os recetores D1 a D5 (Wu et al., 2012). Alguns estudos sobre a ADHD sugerem que a perturbação psiquiátrica pode ter uma base hereditária. Por exemplo, a mutação do gene SNAP-25 é responsável por cerca de 60 a 90 % dos casos (Liu et., al 2017). A prevalência global da ADHD nas crianças está estimada em cerca de 5% (Prayez et al., 2012). Os indivíduos de sexo masculino são mais predispostos a esta doença (Gaub & Carlson., 1997). Existem vários tipos de ADHD, nomeadamente desatenção, hiperatividade e os dois combinados (Schoemaker et al., 2012). No tratamento medicamentoso do ADHD podem ser prescritos medicamentos estimulantes e não estimulantes (Mechler et al., 2022). O consenso científico sobre a utilização de estimulantes para tratar crianças hiperativas fundamenta-se nas observações de que estes medicamentos têm um efeito calmante sobre o comportamento disruptivo e melhoram o desempenho em tarefas repetitivas a curto prazo. Contudo os efeitos da utilização prolongada destes medicamentos permanecem incertos (Stacey et al., 2018). O objetivo desta revisão narrativa científica é reunir um número significativo de trabalhos sobre os efeitos do consumo prolongado de medicamentos para a ADHD, utilizados em crianças com défice de atenção e hiperatividade, e ainda qual a função do farmacêutico nessa interação. Para a revisão bibliográfica serão pesquisadas as bases de dados Pubmed, Cochrane, Google Scholar, Biomed-central, MedlinePlus com as seguintes palavras-chave: ADHD, anfetaminas, fatores de risco. Como critérios iniciais de inclusão foram considerados a publicação em língua inglesa, francesa e portuguesa.

Palavras chave: ADHD; dopaminérgicos; metilfenidato; SNAP-25

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a chronic neurodevelopmental disorder (Santé mentale au Québec, 1997). This disorder is complex and multifactorial, involving the dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic systems. The dopaminergic system is the most directly involved in ADHD, especially certain dopaminergic receptors, specifically receptors D1 to D5 (Wu et al., 2012). Some studies on ADHD suggest that the psychiatric disorder may have a hereditary basis. For instance, the mutation of the SNAP-25 gene is responsible for around 60 to 90% of cases (Liu et al., 2017). The global prevalence of ADHD in children is estimated to be around 5% (Prayez et al., 2012). Males are more predisposed to this condition (Gaub & Carlson, 1997). There are various types of ADHD, namely inattention, hyperactivity, and the combined type (Schoemaker et al., 2012). In the pharmacological treatment of ADHD, both stimulant and non-stimulant medications may be prescribed (Mechler et al., 2022). The scientific consensus on the use of stimulants to treat hyperactive children is based on observations that these medications have a calming effect on disruptive behaviour and improve performance in repetitive tasks in the short term. However, the effects of prolonged use of these medications remain uncertain (Stacey et al., 2018). The aim of this scientific narrative review is to gather a significant number of studies on the effects of prolonged use of medication for ADHD in children with attention deficit and hyperactivity, as well as to explore the pharmacist's role in this interaction. For the literature review, the following databases will be searched: PubMed, Cochrane, Google Scholar, BioMed Central, and MedlinePlus, using the following keywords: ADHD, amphetamines, risk factors. The initial inclusion criteria considered are publications in English, French, and Portuguese.

Key words: ADHD; dopaminergic; methylphenidate; SNAP-25

Índice	
<i>Resumo</i>	1
<i>Abstract</i>	3
<i>Índice</i>	5
<i>Índice de figuras</i>	7
<i>Índice de tabelas</i>	9
<i>Lista de Abreviaturas e Siglas</i>	11
1. Introdução:	13
2. Compreensão da ADHD e dos tratamentos:	17
2.1. Definição e prevalência da ADHD:	17
2.1.1 Sintomas	17
2.1.2 Diagnóstico:.....	18
2.2. Prevalência mundial e crescimento do ADHD:	19
2.3. Impacto da ADHD na vida cotidiana das crianças (escola, relações sociais, família):	20
2.4. Causas e fatores da doença:	21
2.4.1 Recetores dopaminérgicos e adrenérgicos envolvidos :.....	21
2.4.2 Fatores bioquímicos subjacentes à doença:	23
2.4.3 Fatores genéticos:	25
2.4.4 Fatores ambientais:	27
3. Impactos da utilização de medicamentos para a ADHD:	29
3.1. Abordagens de Tratamento da ADHD:	29
3.1.1 Medicamentos estimulantes do SNC: Metilfenidato e as anfetaminas:	29
3.1.2 Medicamentos não estimulantes (ex: atomoxetina, guanfacina):.....	30
3.2. Efeitos no Organismo:	32
3.3. Efeitos a curto prazo:	32
3.3.1 Efeitos dos medicamentos estimulantes:	32
3.3.2 Efeitos dos medicamentos não estimulantes:	33

3.4. Efeitos secundários potenciais e riscos associados à utilização prolongada:	33
3.4.1 Efeitos no crescimento das crianças:	34
3.4.2 Efeitos neurológicos na estrutura e conectividade cerebral:	35
3.4.3 Efeitos no cérebro do consumo de anfetamina:	35
3.4.4 A dependência dos estimulantes:.....	36
3.4.5 Consequências psicológicas e sociais:.....	37
4. Gestão Farmacológica e Não Farmacológica da ADHD: Função do farmacêutico e eficácia das intervenções:.....	39
4.1. Importância da Interrupção do tratamento:	39
4.2. Importância das intervenções psicológicas e educativas:	39
4.3. Função do farmacêutico:.....	40
4.4. Estratégias de gestão dos sintomas sem recurso exclusivo a medicamentos:.....	40
5. Conclusão:	43
Referências bibliográficas:.....	47

Índice de figuras

Figura 1- Aumento do consumo dos embalagens (adaptado infarmed https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78).....	20
Figura 2- Estrutura do D2Rspi em complexo com spiperone (Im et al., 2020).....	24
Figura 3- Um esboço dos mecanismos de ação do metilfenidato (Jaeschke, Czechowska, & Sowa-Kucma, 2021).	30

Índice de tabelas

Tabela 1: Caraterísticas diagnósticas da ADHD (adaptado do DSM-5). Cabral, Liu et Soares (2020).....	18
Tabela 2 - Família de receptores dopaminérgicos	22
Tabela 3- Análise TDT dos polimorfismos do SNAP25 em famílias nucleares com PHDA - (Hawi et al., 2013).....	26
Tabela 4- Lista dos fármacos autorizados em Portugal para tratar o ADHD, EMA (European Medicine Agency).....	31
Tabela 5- Estratégias não medicamentosas para ajudar o tratamento do ADHD.....	41

Lista de Abreviaturas e Siglas

$\alpha 2$: alfa-2

ADHD: *Attention-déficit/hyperactivity disorder*

ADRA2A: Gene do recetor adrenérgico alfa-2A

AMP: Adenosine Monophosphate

ATV: Área Tegumentar Ventral

ATP: Adenosine Triphosphate

β : Beta

CENPF : Centromere protein F

CK: Creatina Quinase

cAMP: Monofosfato de adenosina cíclico

DAT : Recaptadores de Dopamina

D1 à D5: Recetores dopaminérgicos tipos 1 a 5

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição

DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição

Gas : proteína G estimuladoras

HAS : Haute autorité de santé (Alta autoridade de saude)

ISRN: Inibidor Seletivo da Recaptação da Noradrenalina

KCNB1: (Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily B Member 1)

NA: Noradrenalina

NET: Recaptadores de Noradrenalina

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds Ratio

SN: Substância Negra

SNC: Sistema Nervoso Central

SNAP-25: Proteína Associada a Sinaptossomas 25

SNP: Polimorfismo de nucleótido único

SNRI: Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina

SNRIs: Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina

TCD: Transtorno de Coordenação do Desenvolvimento

TCD: Perturbação do Desenvolvimento da Coordenação

TDI: Teste de desequilíbrio de transmissão

1. Introdução:

A perturbação de défice de atenção e hiperatividade (ADHD) é uma perturbação do desenvolvimento neuronal. Esta doença é o transtorno psiquiátrico mais frequente em crianças a nível mundial. De acordo com dados epidemiológicos, a ADHD afeta cerca de 5% das crianças em idade escolar. Vários estudos indicam que as taxas de diagnóstico têm tido uma tendência crescente, atribuído este aumento á maior acessibilidade aos meios de diagnóstico. Independentemente da razão, o aumento da prevalência da ADHD, tem-se tornado cada vez mais preocupante, quer pelas consequências individuais, familiares e sociais da doença quer pelas implicações do tratamento na saúde mental e no bem-estar de uma população muito jovem (Drechsler et al., 2020).

A ADHD é uma perturbação crónica, que se caracteriza por um conjunto de sintomas essenciais como desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade. Esses sintomas interferem significativamente com o funcionamento quotidiano da criança, dificultando não só a sua infância, mas também o seu crescimento e a sua vida adulta. As crianças têm dificuldades de adaptação na escola, nas relações sociais e no seio da família. Apesar do aumento dos diagnósticos desta doença, ela ainda é pouco conhecida e, muitas vezes, não é levada a sério, o que provoca frequentemente a rejeição social da pessoa afetada. Esta rejeição é, por sua vez, a causa de uma diminuição da autoestima e mergulha a criança numa situação de solidão. A complexidade desta doença requer uma abordagem holística, combinando intervenções farmacológicas, psicossociais e educativas para otimizar os resultados clínicos (Weissenberger et al., 2017).

Tal como na maioria das doenças psiquiátricas, os principais fatores bioquímicos envolvidos na ADHD são as perturbações dos sistemas adrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. Neste caso, o principal sistema envolvido é o sistema dopaminérgico, em particular os recetores D1, D2, D3, D4 e D5 (Wu et al., 2012).

Estes recetores estão na sua vasta maioria acoplados a proteínas G estimuladoras (Gas). Contudo, os recetores de dopamina podem também atuar através de mecanismos independentes de proteínas G, como a modulação de canais iónicos (Bhatia, A., Lenchner, J. R., & Saadabadi, A., 2023).

Os recetores adrenérgicos alfa-2 (α_2) também desempenham um papel significativo na fisiopatologia do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ADHD).

Estes recetores, que também estão principalmente acoplados a proteínas G, estão localizados no sistema nervoso central e periférico e exercem efeitos inibitórios sobre a libertação de noradrenalina. A modulação destes recetores foi crucial para a compreensão dos tratamentos da ADHD.

Foram identificados vários fatores de risco associados a esta desregulação neurobiológica. Os principais são os fatores genéticos, com a mutação do gene SNAP-25 que vai provocar uma alteração da libertação dos neurotransmissores incluindo a dopamina, que tem uma função no controle da atenção (Steffensen et al., 1999). Observamos também os fatores de risco ambientais que tem um papel crucial na predisposição das crianças para a ADHD. Uma exposição pré-natal a substâncias tóxicas (tabaco ou álcool aumentam o risco de desenvolvimento deste transtorno nas crianças). As pressões sociais e familiares também têm um impacto no desenvolvimento da doença (Zheng, Pingault, Unger, & Rijdsdijk, 2020)

Os principais tratamentos para a ADHD envolvem frequentemente a utilização de medicamentos estimulantes como a (metilfenidato, anfetaminas) e os não estimulantes (atomoxetina, guanfacina).

Os medicamentos estimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas, são considerados a primeira linha de tratamento para a ADHD. Eles atuam principalmente aumentando a disponibilidade de dopamina e noradrenalina no cérebro, neurotransmissores que desempenham um papel crucial na regulação da atenção e do comportamento.

Os medicamentos não estimulantes, como a atomoxetina e a guanfacina, são alternativas importantes, especialmente para as crianças que não respondem bem aos estimulantes ou que apresentam comorbilidades como transtornos de ansiedade ou tiques. A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina que demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas da ADHD.

Apesar da eficácia dos tratamentos, a utilização a longo prazo de medicamentos na terapêutica da ADHD suscita muitas preocupações para a saúde e para o normal desenvolvimento neurológico dos pacientes (Nanda et al., 2023).

De facto, estudos mostram preocupações relativamente aos efeitos a longo prazo dos medicamentos para a ADHD, incluindo questões sobre o seu impacto no crescimento, no desenvolvimento cerebral e nas perturbações de saúde mental associadas. Também a utilização de substâncias como a anfetamina levanta questões sobre um potencial aditivo a longo prazo. Estes riscos potenciais sublinham a necessidade da farmacovigilância e de uma avaliação contínua do tratamento (Cabral et al., 2021).

Assim, esta tese tem como objetivo estudar a epidemiologia da ADHD e explicar os efeitos a longo prazo que os tratamentos podem causar.

Começo por definir os termos explicando o que é a doença, do ponto de vista molecular, celular e à escala humana, as suas causas e fatores de risco; numa segunda fase abordo os tratamentos disponíveis no mercado, a sua eficácia e os seus efeitos a curto e longo prazo; nas crianças e nos adultos. E por fim, falarei sobre a importância da farmacologia e o papel do farmacêutico no acompanhamento dos pacientes.

2. Compreensão da ADHD e dos tratamentos:

2.1. Definição e prevalência da ADHD:

Seguindo a Alta Autoridade da Saúde Francesa (Haute autorité de santé, HAS), a ADHD é um transtorno psiquiátrico que tem como características básicas a desatenção, a agitação (hiperatividade) e a impulsividade, podendo levar a dificuldades emocionais, de relacionamento, bem como baixo desempenho escolar e outros problemas de saúde mental (Haute Autorité de Santé., 2015).

O diagnóstico e a prevalência da ADHD continuam a ser incertos. De facto, as taxas de prevalência podem variar consideravelmente, entre 1,7% a 17,8%, dependendo dos contextos geográficos e dos métodos de avaliação utilizados (Chinawa et al., 2014).

Em Portugal, a prevalência da ADHD é preocupante, sendo que o transtorno é frequentemente subdiagnosticado no país, o que pode comprometer o tratamento adequado dos pacientes (Filipe, 2020).

Além disso, pesquisas sugerem que as crianças que vivem em ambientes urbanos apresentam um risco mais elevado de desenvolver a ADHD em comparação com aquelas que vivem em zonas rurais (Al-Saedi et al., 2023). A questão da terapêutica da ADHD, especialmente através da prescrição de medicamentos como o metilfenidato, é um tema de intenso debate. Na Europa, e particularmente em Portugal, há preocupações quanto ao aumento das prescrições e à necessidade de uma avaliação rigorosa das necessidades dos pacientes (Miranda & Martins, 2021).

2.1.1 Sintomas

Os sintomas da ADHD incluem desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade que são inadequados para o estágio de desenvolvimento do indivíduo. De acordo com o DSM-5, os sintomas de desatenção incluem dificuldades em manter a atenção em tarefas, desorganização e esquecimento frequente de atividades diárias, enquanto a hiperatividade se caracteriza por inquietação e dificuldade em permanecer sentado em situações que exigem isso (SAMHSA, 2016). Esses sintomas podem levar a dificuldades significativas em várias áreas da vida, como o funcionamento social, académico e profissional. A ADHD é um distúrbio clinicamente definido, com desatenção e hiperatividade/impulsividade como principais áreas sintomáticas (Zayats & Neale, 2019).

2.1.2 Diagnóstico:

Tabela 1: Características diagnósticas da ADHD (adaptado do DSM-5). Cabral, Liu et Soares (2020)

Hiperatividade e impulsividade

Mexe-se em demasia

Não consegue ficar sentado quando necessário (ex.: sala de aula, trabalho)

Sente-se inquieto

Não consegue brincar calmamente

Está sempre "em movimento"; parece ser "movido a motor"

Fala excessivamente

Responde impulsivamente sem terminar de ouvir a pergunta

Não consegue esperar a sua vez

Interrompe, intromete-se ou assume o que os outros estão a fazer

Desatenção

Falha em prestar atenção aos detalhes, comete erros por descuido

Não consegue manter a atenção no trabalho ou nas brincadeiras

Parece não ouvir quando é falado

Não consegue seguir instruções, falha em completar tarefas

Não organiza tarefas e atividades

Evita tarefas que exigem concentração, como a leitura de documentos longos

Perde objetos necessários para tarefas e atividades

Distrai-se facilmente com estímulos irrelevantes

Esquecimento em atividades diárias, como pagar contas e marcar compromissos

O diagnóstico da ADHD é baseado numa avaliação clínica abrangente que pode incluir entrevistas com pais, professores e o próprio indivíduo, bem como o uso de escalas comportamentais e questionários padronizados para avaliar os sintomas. Os critérios de diagnóstico para ADHD são definidos em manuais de diagnóstico, como o DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edição) (Zaidman Zait & Shilo, 2018; Fuermaier et al., 2016).

Em 2013, os critérios diagnósticos da ADHD no DSM-5 foram revistos para melhorar a confiabilidade do diagnóstico. A ADHD é caracterizado por desatenção, hiperatividade, impulsividade, ou uma combinação desses sintomas, que são fundamentais para estabelecer o diagnóstico.

Enquanto o DSM-IV classificava a ADHD em subtipos (combinado, desatento, hiperativo/impulsivo), o DSM-5 refere-se a apresentações para refletir a possível evolução dos sintomas ao longo do tempo. Por exemplo, uma criança diagnosticada com ADHD predominante hiperativo pode mais tarde apresentar sintomas mais desatentos (Cabral, Liu et Soares., 2020).

2.2. Prevalência mundial e crescimento do ADHD:

A prevalência da ADHD tem sido objeto de crescente atenção nas últimas décadas. Dados globais indicam que a prevalência da ADHD varia entre 3% e 10% entre crianças em idade escolar, com uma média global estimada em 5,29% (Singh, 2020). Um estudo revelou que a prevalência de diagnósticos de ADHD duplicou em alguns contextos, passando de 6,8% para 14,4% entre 2005 e 2014 (Davidovitch et al., 2017).

Essa tendência de aumento pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo uma maior consciencialização sobre o transtorno, mudanças nos critérios diagnósticos e um aumento na disponibilidade de tratamentos (Alizadeh et al., 2023).

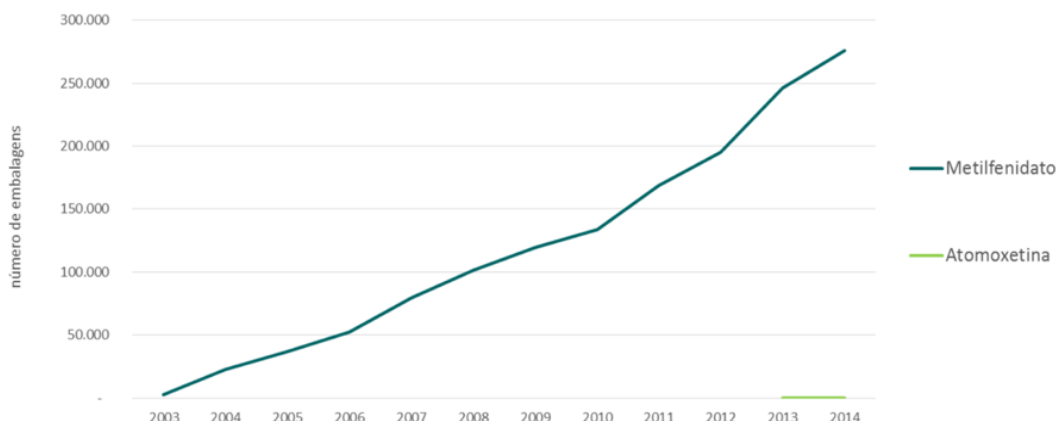


Figura 1- Aumento do consumo dos embalagens (adaptado infarmed https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78)

Os resultados deste estudo demonstram que a utilização de Metilfenidato apresenta uma tendência de crescimento. Em 2014 foram dispensadas em Portugal Continental 276.029 embalagens de Metilfenidato

2.3. Impacto da ADHD na vida quotidiana das crianças (escola, relações sociais, família):

Crianças com transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade geralmente apresentam problemas de coordenação, diagnosticados como um transtorno de coordenação do desenvolvimento (TCD). Essas dificuldades motoras afetam sua capacidade de realizar atividades diárias, como tarefas escolares e jogos, influenciando negativamente sua participação social e autoconfiança. A interação entre os sintomas de ADHD e TCD agrava esses desafios, enfatizando a necessidade de intervenções direcionadas para melhorar suas habilidades motoras e qualidade de vida. (Montes - Montes 2021).

As crianças apresentam notas mais baixas e dificuldades em tarefas que exigem atenção sustentada (Jangmo et al., 2019). Além disso, a ADHD pode afetar as relações sociais, levando a dificuldades em interações com colegas e, conseqüentemente, a um aumento

do risco de isolamento social. No contexto familiar, as crianças com ADHD podem gerar stress adicional para os pais, que frequentemente relatam preocupações sobre a disciplina e o comportamento dos seus filhos (Amiri et al., 2010). Adicionalmente, o estudo de Shen et al. (2020) mostra que a ADHD está associada a problema de sono impactando negativamente a vida social da criança e da família.

De um modo geral, todos estes problemas sociais afetam profundamente o desenvolvimento mental do jovem, tendo em conta que a infância é o período de vida em que a criança inicia os processos de sociabilização, e onde está sujeito ao *bullying* pelas diferenças. Estes fatores, entre outros, estão na origem de co-morbilidades, como a depressão infantil. Efetivamente Fraser et al., 2017, enfatizam a proporção de crianças com depressão infantil, que é maior em crianças com ADHD relativamente as crianças que não tem esta doença.

2.4. Causas e fatores da doença:

2.4.1 Recetores dopaminérgicos e adrenérgicos envolvidos :

A dopamina é um neurotransmissor chave do cérebro envolvido na regulação de vários processos neurológicos, incluindo motivação, recompensa, movimento e cognição. É sintetizada em certas regiões do cérebro, nomeadamente na área tegmental ventral (ATV) e na substância negra (SN), e atua ligando-se a recetores específicos, chamados recetores dopaminérgicos, para transmitir sinais entre os neurónios (Udupa & Chen, 2016).

Os recetores dopaminérgicos são proteínas localizadas na superfície das células nervosas que interagem com a dopamina para desencadear respostas celulares específicas. Existem vários subtipos de recetores dopaminérgicos, como os recetores D1 a D5, que estão envolvidos em vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo a regulação do humor, movimento e cognição (Sokoloff & Martres, 1993).

Tabela 2 - Família de receptores dopaminérgicos

	Família de receptores tipo D1		Família de receptores tipo D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Proteína G	Gs	Gs	Gi	Gi	Gi
Localização central	Estriado, núcleo <i>accumbens</i> , tubérculos olfativos, córtex	Hipocampo, hipotálamo	Estriado, substância negra núcleo <i>accumbens</i> , tubérculos olfativos, córtex	Tubérculos olfativos, núcleo <i>accumbens</i>	Amígdala, córtex, hipocampo
Localização periférica	Artérias, rins, trato digestivo	Artérias, rins, trato digestivo	Terminais sinápticos, sistema nervoso entérico, área postrema, hipófise	Rim, área postrema	Rim, coração

A recaptação da dopamina é um processo pelo qual a dopamina é recapturada pelas células nervosas após ser libertada na fenda sináptica. Este processo é essencial para regular os níveis de dopamina no cérebro e manter os níveis apropriados dos neurotransmissores. Medicamentos como os inibidores da recaptação da dopamina atuam bloqueando esse processo, resultando em níveis aumentados de dopamina na fenda sináptica e fortalecendo a transmissão de sinais dopaminérgicos entre os neurónios (Thibault et al., 2010).

Os recetores adrenérgicos são também proteínas integrais da membrana citoplásmica, células que interagem com catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina, para transmitir sinais dentro das células. Existem vários subtipos de recetores adrenérgicos, incluindo recetores alfa e beta, que estão envolvidos na regulação de vários processos fisiológicos, incluindo a regulação da pressão arterial, resposta ao stress e modulação da frequência cardíaca Noble (Hanson et al., 2008).

A ativação dos recetores adrenérgicos desencadeia uma cascata de reações celulares que podem influenciar vários processos fisiológicos. Por exemplo, a ativação de recetores beta-adrenérgicos pode estimular a produção de AMP cíclico (cAMP), um segundo mensageiro celular importante envolvido na regulação de muitos processos celulares (Wieduwild et al., 2020).

2.4.2 Fatores bioquímicos subjacentes à doença:

A dopamina desempenha um papel crucial nos sintomas de hiperatividade e desatenção associados. Estudos têm mostrado que disfunções dopaminérgicas, especialmente no córtex pré-frontal medial, estão envolvidas na fisiopatologia da ADHD.

Os recetores D1 e D5, ativados pela dopamina, estão principalmente acoplados à adenilato ciclase e à produção de AMP cíclico (cAMP), enquanto os recetores D2, D3 e D4 inibem a adenilato ciclase e suprimem a produção de cAMP (Navakkode et al., 2017). Estudos demonstraram que os recetores D1 e D5 são essenciais para os mecanismos de aprendizagem e memória, nomeadamente a memória de trabalho, mediada principalmente pelo córtex pré-frontal. Ao contrário, os recetores D2, D3 e D4 estão envolvidos na regulação da plasticidade sináptica em regiões cerebrais como o hipocampo (Auffret et al., 2016).

Além disso, estudos de Gonon & Cohen (2011) mostraram que os recetores D4, pouco expressos em certas regiões cerebrais, poderiam contribuir para anomalias estruturais observadas na ADHD.

Mais ainda, variações nos subtipos diversos dos recetores de dopamina D1 a D5 igualmente tem evidências com relação à manifestação do transtorno do déficit de atenção. Essas descobertas mostram a complexidade dos mecanismos biológicos nessa condição e assinalam a necessidade de uma abordagem integrada considerando os aspetos genéticos bem como ambientais. O entendimento aprofundado desses fatores é essenciais para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento da ADHD.

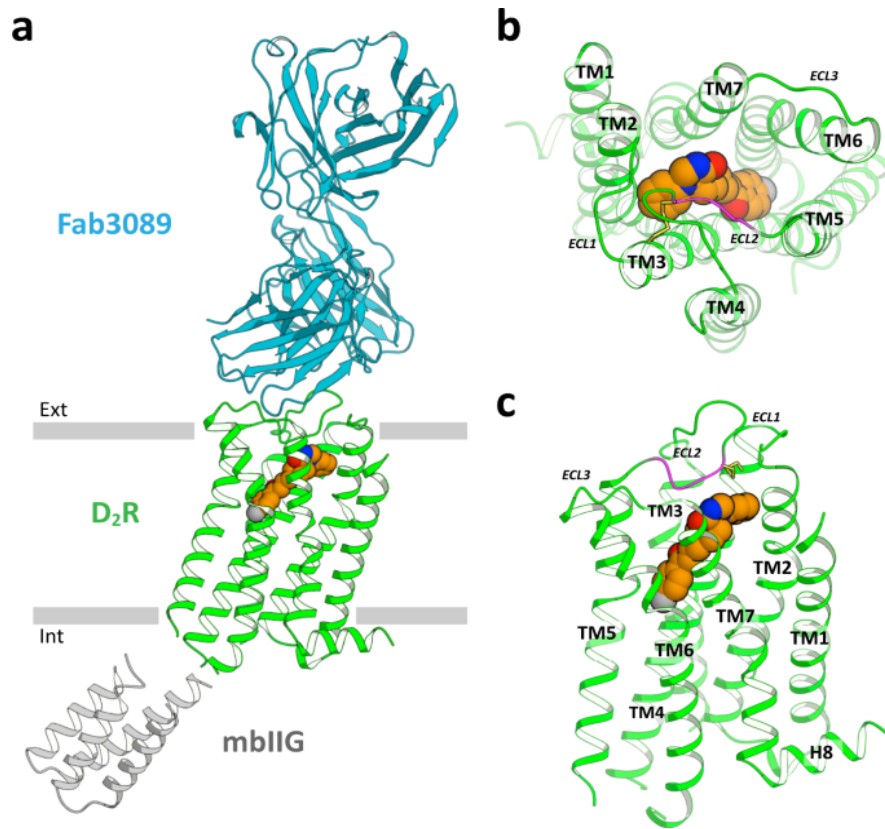


Figura 2- Estrutura do D2Rspi em complexo com spiperone (Im et al., 2020)

Os recetores adrenérgicos envolvidos na ADHD são principalmente os recetores adrenérgicos alfa-2. Esses recetores desempenham um papel crucial na regulação da atividade noradrenérgica no cérebro e são alvo de medicamentos como a guanfacina, um agonista seletivo de recetores adrenérgicos alfa-2. A ativação desses recetores ajuda a melhorar a atenção, reduzir a hiperatividade e controlar os impulsos em indivíduos com ADHD (Arnsten & Pliszka., 2011).

Os recetores adrenérgicos $\alpha 2A$, em particular, estão localizados em áreas do cérebro que são críticas para a função executiva, como o córtex pré-frontal. A ativação desses recetores tem um efeito modulador sobre a liberação de dopamina, que é essencial para a regulação da atenção e do comportamento (Ramos & Arnsten, 2007). Estudos indicam que a sinalização noradrenérgica pode otimizar a memória de trabalho durante momentos não stressantes, enquanto a ativação dos recetores $\alpha 1$ ou $\beta 1$ pode prejudicar a função do córtex pré-frontal sob stress (Ramos & Arnsten, 2007).

Essa dinâmica sugere que a diminuição de agonistas a ligarem-se aos recetores adrenérgicos diminuem a sua função, o que pode ser um fator subjacente à dificuldade de atenção e ao controle de impulsos em indivíduos com ADHD.

Além disso, a pesquisa de Capone et al. (2016) destaca que o uso de agonistas dos recetores adrenérgicos, como a guanfacina, pode ter efeitos benéficos em crianças com ADHD, otimizando a sinalização da norepinefrina no córtex pré-frontal dorsolateral, uma região crítica para a regulação da memória de trabalho e da atividade locomotora (Capone et al., 2016). Isso reforça a ideia de que a modulação da sinalização adrenérgica pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para melhorar os sintomas de ADHD.

2.4.3 Fatores genéticos:

Os polimorfismos genéticos são variações na sequência de ADN de um gene dentro de uma população. Estas variações podem manifestar-se sob diferentes formas, tais como substituições de um único par de bases (SNP), inserções ou deleções de fragmentos de ADN. Estas mudanças genéticas podem influenciar a função de um gene e estar associadas a traços fenotípicos e predisposição para doenças. Essas variações desempenham um papel crucial na diversidade genética, influenciando características fenotípicas, a suscetibilidade a doenças e a resposta a tratamentos farmacológicos. De facto, variantes genéticas desempenham um papel significativo na ADHD. Os fatores genéticos parecem contribuir para a manifestação de sintomas como a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade (Gonon & Cohen, 2011).

Entre os genes envolvidos identificados na ADHD encontra-se o SNAP-25. O gene SNAP-25 codifica para a proteína SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein 25), a qual pode ser encontrada na membrana pré-sináptica, implicada na ligação e fusão das vesículas sinápticas. Esta proteína desempenha um papel essencial na exocitose neuronal desencadeada pelo cálcio, o que é crucial para a libertação de neurotransmissores durante a comunicação neuronal (Hawi et al., 2013). Portanto um polimorfismo no gene que codifica esta proteína pode implicar alterações na eficiência de transcrição e tradução ou na função da proteína recaptadora. Consequentemente, um polimorfismo pode ter consequências na recaptação de neurotransmissores como a dopamina e a noradrenalina (Huang et al., 2021).

Isso regula a recuperação de proteínas na membrana plasmática através de suas interações com CENPF (Centromere Protein F), e altera as características da canalização do potássio voltagem-dependente KCNB1 em células beta pancreáticas (Li et al., 2020).

Além disso, as variantes do SNAP-25 podem estar associadas à gravidade dos sintomas de impulsividade em pacientes com ADHD (Cervantes-Henríquez et al., 2021).

Estudos mostram que uns polimorfismos genéticos neste gene podem contribuir para distúrbios neurocomportamentais, incluindo ADHD.

Tabela 3- Análise TDT dos polimorfismos do SNAP-25 em famílias nucleares com PHDA - (Hawi et al., 2013)

SNP	Allele	T	NT	χ^2	p-value	Ep-value*	OR	SNP position
rs3787303	T	74	73	0.007	0.9343	1.0	1.01	intron 1
rs363012	A	132	128	0.062	0.8041	1.0	1.03	intron 1
rs363039	G	153	151	0.013	0.9087	1.0	1.01	intron 1
rs12626080	G	148	145	0.031	0.8609	1.0	1.02	intron 1
rs363052	G	100	97	0.046	0.8307	1.0	1.03	intron 1
rs363020	T	75	66	0.574	0.4485	0.99	1.13	intron 1
rs362562	G	172	138	3.72	0.0535	0.41	1.25	intron 1
rs6108461	A	186	136	7.764	0.0053	0.06	1.37	intron 3
rs362990	A	150	100	10	0.0016	0.02	1.5	intron 4
rs362998	C	40	32	0.889	0.3458	0.99	1.25	exon 6
rs6039820	C	152	136	0.889	0.3458	1.0	1.11	intron 6
rs6108464	T	165	159	0.111	0.7389	1.0	1.04	intron 6
rs3787283	A	146	136	0.355	0.5515	1.0	1.07	intron 6
rs3746544	C	162	143	1.184	0.2766	0.97	1.13	3'UTR
rs8636	T	174	149	1.935	0.1642	0.86	1.18	3'UTR

Este quadro apresenta uma análise da associação entre diferentes polimorfismos do gene SNAP-25 e a ADHD utilizando o método TDT (Teste de Desequilíbrio de Transmissão). Aqui vemos que os SNPs rs6108461 e rs362990 apresentam, respectivamente,

valores de *p-value*: 0,0053 (significativo, pois é $< 0,05$) e *p-value*: 0,0016 (muito significativo), bem como valores de OR: 1,37 e 1,5, sugerindo um risco estaticamente significativo de ADHD.

O gene SNAP-25, que codifica a proteína SNAP-25 em proteína ativa na exocitose de neurotransmissores, é vital na regulação da atenção e do comportamento. Variações genéticas nessa sequência genética podem afetar a atividade das vias dopaminérgicas, impactando imediatamente como os recetores dopaminérgicos D1-D5 (Antonucci et al., 2016).

Além disso, estudos sugeriram que as variações genéticas dos recetores adrenérgicos, especialmente os recetores alfa-2, podem desempenhar um papel na resposta ao tratamento da ADHD.

Por exemplo, polimorfismos do gene ADRA2A, codificando para recetores adrenérgicos alfa-2A, foram associados à variabilidade da resposta ao metilfenidato, como referido anteriormente, um dos medicamentos utilizados na terapêutica da ADHD (Yoo et al., 2019).

Além disso, outros genes são implicados, como *DAT1*, *DRD4*, *DBH*, *DRA2A*, *5hTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *CHRNA4*, *BDNF* e *SLC6A2* (Çaylak, 2012). Estes genes dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos são implicados no desenvolvimento do sistema nervoso central.

2.4.4 Fatores ambientais:

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo na etiologia da ADHD, interagindo com predisposições genéticas e neurobiológicas. A literatura aponta que a exposição a diversas condições ambientais durante a gestação e a infância pode aumentar o risco de desenvolvimento da ADHD. Por exemplo, Gonçalves, Oliveira, Luz, and Silva (2024) destacam que fatores como exposição a toxinas, estilo de vida materno durante a gestação, uso de substâncias como álcool e tabaco, e condições socioeconômicas adversas estão associados ao surgimento do transtorno (Gonçalves, Oliveira, Luz, & Silva, 2024).

Essas influências ambientais podem afetar o desenvolvimento neurológico da criança, especialmente em períodos críticos, como a gestação e os primeiros anos de vida (Marceau et al., 2018).

A pesquisa de Marceau et al. também enfatiza que a exposição a substâncias nocivas durante a gravidez, como álcool e tabaco, está ligada a um aumento do risco de ADHD. Esses fatores são considerados críticos, pois o desenvolvimento cerebral é altamente vulnerável durante a gestação, e a exposição a agentes teratogênicos pode resultar em alterações neurobiológicas que predisponham a criança ao transtorno (Marceau et al., 2018).

Outro aspecto relevante é a influência do ambiente familiar e social. Segenreich et al. (2014) observam que o estilo de vida dos pais, incluindo pressões culturais e condições econômicas, pode influenciar o desenvolvimento emocional e comportamental das crianças, contribuindo para o risco de ADHD. A qualidade do ambiente familiar, incluindo o afeto e a interação entre pais e filhos, também é fundamental para o desenvolvimento saudável e pode mitigar ou exacerbar os sintomas do transtorno (Segenreich & Mattos, 2014).

3. Impactos da utilização de medicamentos para a ADHD:

3.1. Abordagens de Tratamento da ADHD:

3.1.1 Medicamentos estimulantes do SNC: Metilfenidato e as anfetaminas:

Em Portugal, e de acordo com as normas internacionais, o metilfenidato e as anfetaminas são comumente utilizados para tratar os sintomas do transtorno do défice de atenção com hiperatividade (ADHD) em crianças. Esses medicamentos, embora sejam estimulantes não específicos do sistema nervoso central (SNC), agem sobre diferentes neurotransmissores melhorando a concentração, reduzindo a hiperatividade e controlando os impulsos em pessoas com ADHD (Cortese et al., 2018).

O metilfenidato atua como estimulante do sistema nervoso central (SNC), promovendo maior atenção, redução da distração e aumento da motivação (Oliveira et al., 2021). Exerce os seus efeitos modulando os neurotransmissores, nomeadamente a dopamina e a noradrenalina, nas regiões cerebrais envolvidas na atenção e no controlo dos impulsos provocando uma melhoria nas habilidades cognitivas em pessoas com ADHD.

O metilfenidato funciona inibindo a recaptção da dopamina e da noradrenalina, aumentando assim a sua concentração na sinapse bloqueando os recaptadores de dopamina (DAT) e de noradrenalina (NET) situados nas terminações pré sinápticas dos neurónios, aumentando assim a sua disponibilidade destes neurotransmissores no espaço sináptico. Este aumento leva a uma atividade dopaminérgica e noradrenérgica acrescida nas regiões do cérebro envolvidas na regulação da atenção, da impulsividade e da hiperatividade, como o córtex pré-frontal. Afinal como resultado, as anfetaminas aumentam a atividade cerebral, melhorando a concentração e o estado de alerta em indivíduos com ADHD (Freyberg et al., 2016).

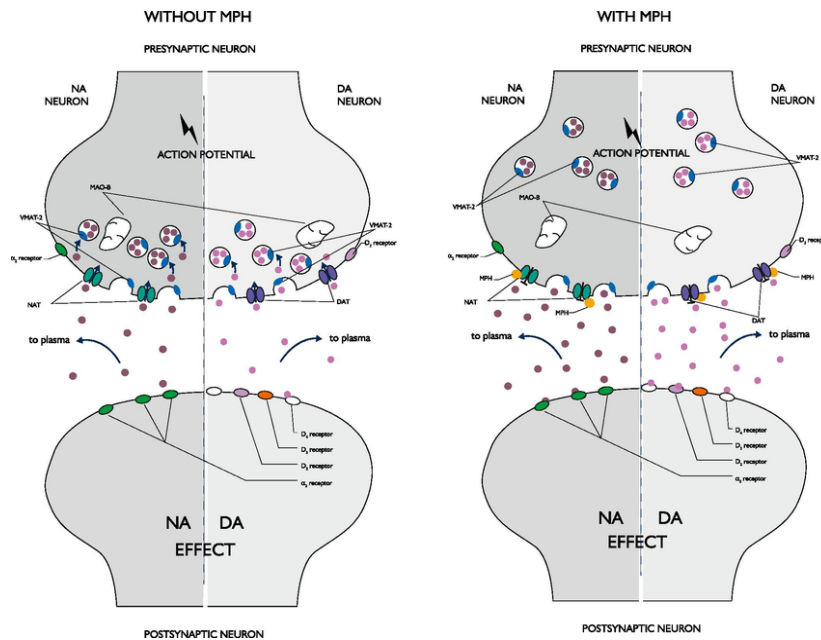


Figura 3- Um esboço dos mecanismos de ação do metilfenidato (Jaeschke, Czechowska, & Sowa-Kucma, 2021).

3.1.2 Medicamentos não estimulantes (ex: atomoxetina, guanfacina):

A atomoxetina atua como um inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina, o que significa que impede a recaptação da noradrenalina no cérebro, aumentando assim os níveis de noradrenalina disponíveis para a transmissão neuronal. Isso leva a um aumento nos níveis de noradrenalina no córtex pré-frontal e outras regiões cerebrais, o que pode melhorar a transmissão noradrenérgica e dopaminérgica, contribuindo assim para a sua eficácia no tratamento da ADHD (Bymaster et al., 2002). Pois um aumento nos níveis de noradrenalina pode ativar os receptores dopaminérgicos D1 (D1 Rs) no hipocampo. Esta ativação é crucial para melhorar a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal, especialmente na região do giro denteado (DG) do hipocampo.

Com a atomoxetina observam-se melhorias clinicamente significativas dos sintomas da ADHD (nomeadamente a desatenção, a impulsividade e a hiperatividade), melhorando assim a qualidade de vida e os distúrbios emocionais, após o tratamento.

O mecanismo de ação pelo qual a atomoxetina produz os seus efeitos não é claro, mas várias hipóteses foram elucidativas. Acredita-se que a ação da atomoxetina esteja relacionada com a sua inibição seletiva da recaptação presináptica

da noradrenalina (NA) no córtex pré-frontal (CPF) (Bymaster et al., 2002). Como um inibidor altamente seletivo da recaptação da noradrenalina (ISRN), a atomoxetina liga-se fortemente ao transportador de recaptação da NA na membrana presináptica do neurónio e inibe a recaptação da NA (Bymaster et al., 2002).

A sua função será, portanto, aumentar a concentração de NA na fenda sináptica, resultando numa elevação dos níveis sinápticos de noradrenalina no sistema nervoso central (Kratochvil et al., 2004).

Tabela 4- Lista dos fármacos autorizados em Portugal para tratar a ADHD, EMA (European Medicine Agency)

PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	27 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Modified-release capsule, hard	Oral use
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Modified-release capsule, hard	Oral use
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Modified-release capsule, hard	Oral use
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial	Rubifen	5 mg	Tablet	Oral use

	Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain				
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Tablet	Oral use
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Tablet	Oral use

3.2. Efeitos no Organismo:

O metilfenidato exerce a sua ação no SNC aumentando a disponibilidade de dopamina e noradrenalina na sinapse, modulando assim os circuitos neurais influentes no controle da atenção, impulsividade e hiperatividade.

A dopamina é essencial para regulação da atenção e motivação, enquanto noradrenalina é crucial na manutenção da vigilância e resposta ao stress. Ao elevar os níveis desses neurotransmissores, metilfenidato aumenta a capacidade de concentração, controle dos impulsos e reduz hiperatividade.

A dopamina é um neurotransmissor essencial na procura de motivação e recompensa. A libertação de dopamina em resposta a estímulos associados a recompensas reforça os comportamentos motivados, facilitando assim a aprendizagem das associações entre experiências passadas e ações futuras. A dopamina interage com o hipocampo, que tem um papel na integração dos sinais de motivação. Além disso, a via supramamilo-septal é um modulador chave da atividade dopaminérgica, influenciando os comportamentos de procura de recompensa (Kesner, Calva et Ikemoto, 2022).

3.3. Efeitos a curto prazo:

Ao corrigir os desequilíbrios neuroquímicos associados a ADHD, estes medicamentos têm como objetivo restaurar uma função neuronal adequada e melhorar os sintomas relacionados com o transtorno. No entanto, é essencial considerar que o uso destes medicamentos pode causar efeitos indesejáveis, como distúrbios do sono, problemas de crescimento e riscos cardiovasculares. Por conseguinte, uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos é essencial antes de prescrever estes medicamentos a crianças com ADHD (Retz et al., 2012).

3.3.1 Efeitos dos medicamentos estimulantes:

Relatamos várias reações adversas associadas ao uso do metilfenidato. Alguns efeitos colaterais comuns incluem distúrbios do sono, diminuição do apetite, dor de cabeça, dor abdominal, aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco, bem como sintomas gastrointestinais (Retz et al., 2012).

Por exemplo, um estudo recente de Becker et al. (2016) mostrou que 30% das crianças que tomaram metilfenidato relataram distúrbios do sono no início do tratamento. Além disso, efeitos como cefaleia e aumento da pressão arterial são frequentemente observados nas primeiras semanas (Becker et al., 2016).

Além disso, podem ocorrer reações adversas menos frequentes, mas mais graves, como reações alérgicas, distúrbios psiquiátricos (como ansiedade, agitação ou até alucinações), problemas cardiovasculares e distúrbios do crescimento em crianças a longo prazo (Ullrich, 1973).

O metilfenidato, mesmo enquanto tratamento de preferência primária para a ADHD, pode apresentar transtorno do sono em adultos com ADHD. (Ann-Marie Low et al., 2022).

3.3.2 Efeitos dos medicamentos não estimulantes:

Os não-estimulantes, embora geralmente menos arriscados em termos de dependência, apresentam seus próprios desafios.

A atomoxetina é frequentemente associada a efeitos gastrointestinais, como náuseas ou vômitos. Alguns outros efeitos colaterais comuns incluem distúrbios do sono, diminuição do apetite e efeitos no peso corporal (Patra et al., 2019).

Além disso, podem ocorrer reações adversas menos frequentes, mas mais graves, como convulsões focais, hipoperfusões contralaterais (Bhattacharya et al., 2014).

A guanfacina causa frequentemente sonolência excessiva, como mostrado por um estudo de Yu et al., (2023). Estes medicamentos podem ser uma alternativa viável para os pacientes que não toleram bem os estimulantes, embora sejam frequentemente necessários ajustes de dose para minimizar os efeitos adversos.

Embora cada classe de medicamentos referida tenha benefícios terapêuticos claros para a ADHD, é crucial avaliar cuidadosamente os efeitos colaterais e ajustar os tratamentos às necessidades específicas dos pacientes.

3.4. Efeitos secundários potenciais e riscos associados à utilização prolongada:

Embora a sua utilidade a curto prazo dos tratamentos esteja bem documentada, persistem questões sobre os seus efeitos a longo prazo. Os medicamentos utilizados para tratar o transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade em jovens,

como o metilfenidato e a atomoxetina, podem ter repercussões prolongadas no seu bem-estar e desenvolvimento pessoal.

No entanto, pesquisas indicam que o uso prolongado desses tratamentos pode resultar em efeitos adversos, incluindo problemas de crescimento e alterações comportamentais (Lapalme et al., 2018).

3.4.1 Efeitos no crescimento das crianças:

Um estudo realizado em 2003 observou que a interrupção do tratamento com metilfenidato estava associada a uma melhoria do crescimento, sugerindo que potenciais efeitos do metilfenidato sobre o crescimento são reversíveis (Lisska & Rivkees, 2003).

Um estudo posterior mostrou diminuição significativa na velocidade de crescimento em crianças a serem tratadas com metilfenidato e que os efeitos eram mais pronunciados em crianças tratadas por longos períodos (Wei et al., 2023). De facto, pesquisas mostraram que após o tratamento prolongado, as crianças a serem tratadas com metilfenidato apresentaram uma desaceleração do crescimento, o que levanta preocupações sobre o impacto a longo prazo dessa droga no desenvolvimento físico (Mei et al., 2022).

Os mecanismos subjacentes a estes efeitos adversos podem estar relacionados com o impacto do metilfenidato no apetite e nos níveis hormonais. Como o metilfenidato reduz o apetite, a sua utilização terapêutica pode resultar em ingestão insuficiente de alimentos e, conseqüentemente, prejudicar o crescimento (Chou et al., 2014; Yalcin et al., 2014). Adicionalmente, outros estudos mostraram que o metilfenidato pode influenciar os níveis de grelina, uma hormona que desempenha um papel fundamental na regulação do apetite e do metabolismo (Yalcin et al., 2014). Esta interação pode contribuir para efeitos negativos no crescimento, perturbando o equilíbrio energético necessário ao desenvolvimento normal.

Também é importante notar que a pesquisa sugeriu que o uso de metilfenidato pode estar associado com uma diminuição da mineralização óssea, aumentando assim o risco de fraturas em crianças. Isto levanta preocupações adicionais sobre a saúde óssea a longo prazo das crianças tratadas com este medicamento. Crianças tratadas com estimulantes

como metilfenidato podem ter ossos mais frágeis, o que pode ter implicações para seu crescimento e desenvolvimento físico (Chou et al., 2014).

3.4.2 Efeitos neurológicos na estrutura e conectividade cerebral:

O uso prolongado de estimulantes, como metilfenidato, tem sido associado a alterações significativas na estrutura cerebral, especialmente em regiões-chave envolvidas na atenção, controle do pulso e regulação das emoções. Pois observa-se alterações na espessura cortical do córtex pré-frontal em adolescentes tratados com estimulantes, o que pode impactar a capacidade de planejar e tomar decisões, funções essenciais para o controle dos impulsos e a regulação das emoções. Estudos de ressonância magnética (IRM) revelaram alterações na espessura cortical, especialmente no córtex pré-frontal, que é crucial para funções executivas como planejamento e tomada de decisões. Schweren et al. observaram alterações morfológicas no córtex pré-frontal em adolescentes tratados com estimulantes, sugerindo que estas substâncias podem influenciar significativamente a estrutura cerebral (Schweren et al., 2014).

Além disso, foram observadas mudanças nos volumes de matéria cinzenta em regiões como os núcleos basais e a amígdala, que desempenham um papel essencial no tratamento das emoções e comportamentos (Stanley et al., 2008).

3.4.3 Efeitos no cérebro do consumo de anfetamina:

As anfetaminas têm mecanismos de ação semelhantes ao metilfenidato. Assim, é relevante compreender o efeito desta família de estimulantes no cérebro. É fundamental analisar os efeitos observados pelo consumo desta substância para ter uma visão mais larga dos riscos potenciais que pode provocar uma medicação a longo prazo.

A utilização prolongada de anfetaminas pode provocar alterações persistentes no cérebro e no comportamento. A exposição repetida a medicamentos psicoestimulantes, como a anfetamina, pode levar a mudanças comportamentais duradouras, bem como a adaptações neurológicas. Segundo Vanderschuren et al. (1999), essa sensibilização comportamental manifesta-se por um aumento da reatividade a estímulos associados à recompensa, o que pode influenciar os comportamentos de busca de recompensa.

A sensibilização é um processo adaptativo que pode resultar numa maior reatividade comportamental aos estimulantes (Delage et al., 2023).

Essas alterações podem afetar a estrutura dos neurónios em regiões-chave do cérebro, como o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal (Robinson & Kolb, 1997).

A anfetamina pode perturbar a modulação dopaminérgica da plasticidade sináptica e da neurotransmissão excitatória no núcleo accumbens, o que pode ter consequências a longo prazo na função neuronal. Esta substância induz igualmente alterações na modulação da transmissão glutamatergica no núcleo accumbens, com repercussões na plasticidade sináptica a longo prazo.

No plano bioquímico, a anfetamina atua alterando a libertação de dopamina e visando os transportadores de monoaminas. Esta ação pode causar alterações na neurotransmissão da dopamina e do glutamato, contribuindo assim para a sensibilização comportamental dos psicoestimulantes (Li & Kauer, 2003).

Em resumo, o uso prolongado de anfetaminas pode levar a alterações estruturais e funcionais duradouras no cérebro, afetando a neurotransmissão dopaminérgica e glutamatergica, plasticidade sináptica e comportamento. Estes efeitos a longo prazo sublinham a importância de compreender as consequências neurobiológicas da utilização crónica de anfetaminas e realçam a necessidade de uma vigilância cuidadosa dos doentes que recebem tratamento a longo prazo

3.4.4 A dependência dos estimulantes:

É importante considerar o risco de toxicomania. Devido à sua natureza estimulante, medicamentos como o metilfenidato podem aumentar a sensibilidade dos jovens à dependência de substâncias. O estudo de (Retz et al., 2012) mostra que o uso prolongado desses medicamentos pode alterar o sistema de recompensa do cérebro, tornando os indivíduos mais propensos a procurar sensações intensas através de substâncias ilícitas. No entanto, é importante destacar que o risco de toxicomania varia de acordo com a pessoa.

Os medicamentos estimulantes, especialmente as anfetaminas, atuam aumentando a libertação de dopamina no cérebro, o que pode causar efeitos eufóricos e aumentar o comportamento de procura de drogas. Estudos têm mostrado que indivíduos

com ADHD que usam estimulantes podem desenvolver uma maior sensibilidade aos efeitos potenciadores desses medicamentos, aumentando o risco de dependência.

Por exemplo, um estudo revela que indivíduos com altos níveis de anedonia, um estado emocional caracterizado pela incapacidade de sentir prazer, eram mais propensos a desenvolver dependência após a exposição inicial aos estimulantes (Leventhal et al., 2010). Isto sugere que as pessoas com ADHD podem ser particularmente vulneráveis ao vício devido aos seus traços de personalidade e sintomas.

O estudo de Tremblay e Simoneau (2010) demonstrou que o tratamento com anfetaminas, semelhante ao utilizado na ADHD, pode causar danos nas terminações nervosas dopaminérgicas do cérebro, salientando os potenciais efeitos neurotóxicos do consumo a longo prazo de anfetaminas.

As anfetaminas, quando utilizadas para fins recreativos, apresentam um elevado risco de dependência. Pesquisas mostram que os consumidores de anfetaminas frequentemente desenvolvem comportamentos impulsivos e dificuldades na tomada de decisões, semelhantes aos observados em pacientes com ADHD (Romo et al., 2016).

Um estudo demonstrou que os consumidores de anfetaminas apresentam níveis mais elevados de impulsividade, o que pode contribuir para a progressão para a dependência (Vassileva et al., 2014). Além disso, as anfetaminas podem induzir alterações neuroquímicas que reforçam o ciclo de dependência, tornando os consumidores mais propensos a procurar a droga para evitar estados negativos como ansiedade ou depressão (Urs & Caron, 2014).

3.4.5 Consequências psicológicas e sociais:

Os agentes farmacológicos utilizados para tratar a perturbação de déficit de atenção com ou sem hiperatividade nos jovens, como o metilfenidato, são suscetíveis de ter um impacto prolongado no seu bem-estar e desenvolvimento pessoal. Estes agentes terapêuticos intervêm modificando os neurotransmissores do sistema nervoso central, o que pode otimizar a concentração e a gestão da impulsividade nos jovens que sofrem de ADHD. No entanto, a investigação mostra que a utilização prolongada destes tratamentos pode ter efeitos adversos, incluindo perturbações do crescimento e alterações do comportamento.

O aumento dos níveis de noradrenalina tem uma série de efeitos benéficos no tratamento da ADHD. A noradrenalina desempenha um papel importante na regulação da atenção, da concentração e do controlo dos impulsos, bem como na modulação do estado de alerta. Assim, ao aumentar os níveis deste neurotransmissor, a atomoxetina pode ajudar a melhorar a atenção e o controlo dos impulsos em pessoas com ADHD, sem os efeitos estimulantes associados aos medicamentos tradicionais para a ADHD, como o metilfenidato.

A atomoxetina, usada para tratar a ADHD, está associada a um risco aumentado de ideação suicida, especialmente em crianças e adolescentes. Os estudos clínicos mostraram um aumento no comportamento suicida (McCarthy et al., 2009).

4. Gestão Farmacológica e Não Farmacológica da ADHD: Função do farmacêutico e eficácia das intervenções:

Os impactos a longo prazo do uso de medicamentos para o tratamento da ADHD em crianças necessitam de uma avaliação cuidadosa, especialmente devido aos potenciais efeitos secundários e às implicações para a saúde a longo prazo. Esta parte explora os aspetos farmacológicos, o papel do farmacêutico na gestão dos tratamentos e a importância de estratégias não farmacológicas

4.1. Importância da Interrupção do tratamento:

Estudos mostraram que os medicamentos estimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas, podem causar tolerância com o tempo, o que pode reduzir a sua eficácia.

Por isso, é altamente recomendado que, para algumas crianças, seja considerada a interrupção do tratamento especialmente durante períodos em que as exigências educacionais ou sociais são menores, a fim de permitir uma reavaliação dos sintomas sem a influência da medicação (Wilens et al., 2011).

No entanto, uma interrupção repentina sem supervisão médica pode levar a sintomas de *rebound* ou efeitos adversos como ansiedade ou irritabilidade. Portanto, é essencial realizar uma redução gradual sob a supervisão de um profissional de saúde (Biederman et al., 2019). Estas interrupções também reduzem o risco de efeitos secundários a longo prazo, como a supressão do crescimento, que pode ser observada em crianças sob tratamento prolongado (Faraone et al., 2014).

4.2. Importância das intervenções psicológicas e educativas:

Embora os medicamentos sejam eficazes no tratamento dos principais sintomas da ADHD, as intervenções psicológicas e educativas desempenham um papel crucial no desenvolvimento geral das crianças com esta doença.

As terapias comportamentais estão entre as intervenções mais eficazes para ajudar as crianças a desenvolver estratégias de adaptação, melhorar a organização e reduzir a

impulsividade. A terapia cognitivo-comportamental (TCC), por exemplo, ajuda as crianças a gerir o seu comportamento e reduz o impacto da desatenção na sua vida diária (Chronis-Tuscano et al., 2013).

Do ponto de vista educacional, é importante adaptar os programas escolares para atender às necessidades específicas das crianças com ADHD.

Os planos de ensino individualizados (PEI) podem incluir ajustes no método de ensino, tempo adicional para avaliações e intervenções especializadas para melhorar a concentração e o desempenho académico (DuPaul & Stoner, 2014).

Estas abordagens não medicamentosas são frequentemente mais eficazes quando combinadas com tratamento farmacológico, mas também são úteis para minimizar a dependência exclusiva de medicamentos.

4.3. Função do farmacêutico:

O farmacêutico desempenha um papel central na gestão do tratamento de crianças com ADHD. Como profissional de saúde local, ele é frequentemente o primeiro ponto de contato para pais e cuidadores quando se trata de responder a perguntas sobre efeitos colaterais, interações medicamentosas e adesão ao tratamento.

O farmacêutico também pode ajudar a identificar situações em que ajustes de dose são necessários ou quando ocorrem efeitos colaterais inesperados (Banaschewski et al., 2016).

Além disso, os farmacêuticos são essenciais para educar as famílias, incluindo a instrução sobre como usar corretamente os medicamentos, monitorizar o aparecimento de efeitos adversos e incentivar a adesão ao tratamento. Eles também podem aconselhar sobre o gerir de efeitos colaterais, por exemplo, recomendando o uso do medicamento no momento ideal para reduzir os distúrbios do sono.

O acompanhamento regular das crianças em tratamento permite otimizar os resultados clínicos, minimizando os riscos a longo prazo (Barbaresi et al., 2017).

4.4. Estratégias de gestão dos sintomas sem recurso exclusivo a medicamentos:

Existem várias estratégias não farmacológicas que podem ser eficazes no tratamento dos sintomas de ADHD, reduzindo a dependência exclusiva de medicamentos. Entre elas, as intervenções comportamentais e educativas já mencionadas são essenciais, mas abordagens mais abrangentes, como mudanças no estilo de vida, também podem ser benéficas.

Tabela 5- Estratégias não medicamentosas para ajudar o tratamento da ADHD

Aspect	Description
Exercício físico	Estudos mostram que a atividade física regular pode melhorar a atenção e reduzir a hiperatividade em crianças com TDAH. O exercício estimula a produção de dopamina e noradrenalina no cérebro (Hoza et al., 2016).
Alimentação	Algumas dietas, especialmente aquelas ricas em ômega-3, têm sido associadas a uma melhora nos sintomas do TDAH. Os ajustes nutricionais podem apoiar no manejo dos sintomas (Sonuga-Barke et al., 2013).
Técnicas de relaxamento e mindfulness	As terapias baseadas na mindfulness têm mostrado resultados promissores para melhorar a atenção e a regulação emocional em crianças com TDAH (Van der Oord et al., 2012).

Essas abordagens integradas oferecem às famílias uma variedade de opções para melhor gerenciar a ADHD, reduzindo os riscos associados ao uso prolongado de medicamentos e proporcionando um apoio holístico à criança.

5. Conclusão:

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (ADHD) é uma doença multifatorial que afeta significativamente a vida das crianças e adolescentes, manifestando-se através de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos rigorosos, e os fatores de inclusão têm vindo a ser alterados nos últimos anos. Consequentemente, a prevalência da ADHD tem aumentado nas últimas décadas, refletindo uma maior consciencialização da doença e as referidas mudanças nos critérios diagnósticos.

É incontornável que a vida destas crianças é mais complicada, especialmente no ambiente escolar, o que impacta as suas relações sociais e familiares, levando frequentemente a problemas de autoestima e co-morbilidades, como depressão e distúrbios de sono.

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da ADHD são multifacetados, envolvendo uma interação complexa entre predisposições genéticas, fatores bioquímicos e influências ambientais. A disfunção nos sistemas dopaminérgicos e adrenérgicos, bem como variações genéticas em genes como o SNAP-25, desempenham um papel crucial na manifestação dos sintomas da ADHD. Além disso, fatores ambientais, como exposição a toxinas durante a gestação e condições socioeconómicas adversas, também estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento do transtorno. É fundamental que os profissionais de saúde estejam cientes dos riscos associados ao tratamento da ADHD, especialmente em relação à dependência e ao comportamento suicida.

A utilização de medicamentos para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (ADHD), como o metilfenidato e a atomoxetina, apresenta benefícios significativos na melhoria dos sintomas, incluindo aumento da atenção e diminuição da hiperatividade e da impulsividade. Esses medicamentos atuam modulando os níveis de neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina, o que resulta numa melhor capacidade de concentração e controle de impulsos. No entanto, é crucial considerar os impactos a longo prazo associados ao seu uso.

Os efeitos a curto prazo dos medicamentos estimulantes são bem documentados, mas a utilização prolongada está menos estudada. Este aspecto tem levantado algumas preocupações sobre os potenciais efeitos adversos. Na pesquisa bibliográfica realizada neste trabalho, encontraram-se estudos sugerindo que a toma prolongada destes medicamentos gera problemas de crescimento, alterações comportamentais e riscos de dependência. Adicionalmente, outros estudos indicam que o metilfenidato pode afetar a velocidade de crescimento em crianças, enquanto a atomoxetina, embora geralmente considerada menos arriscada em termos de dependência, também pode causar efeitos colaterais significativos, como distúrbios gastrointestinais e alterações na pressão arterial. Além disso, é do conhecimento científico que o uso contínuo de estimulantes, como as anfetaminas, pode levar a alterações estruturais no cérebro, afetando regiões críticas para a função executiva e a regulação emocional. A exposição a esses medicamentos pode sensibilizar os indivíduos a comportamentos de busca de drogas, aumentando o risco de dependência, especialmente em pacientes com ADHD que já apresentam traços de impulsividade.

Portanto, é essencial que os profissionais de saúde realizem uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos associados ao tratamento da ADHD. A implementação de estratégias não farmacológicas, como a terapia comportamental, pode complementar o tratamento com medicamentos e ajudar a mitigar os riscos potenciais. A vigilância contínua e um acompanhamento regular são fundamentais para garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes em tratamento, promovendo um desenvolvimento saudável e uma melhor qualidade de vida.

A utilização de medicamentos, como o metilfenidato e a atomoxetina, é fundamental para o controle dos sintomas da ADHD, mas também requer uma avaliação cuidadosa dos efeitos a longo prazo e dos potenciais efeitos adversos. A interrupção do tratamento, quando necessária, deve ser realizada sob supervisão médica para evitar sintomas de *rebounde* e garantir a saúde a longo prazo das crianças.

Além disso, e como já referido, as intervenções psicológicas e educativas são essenciais para complementar o tratamento farmacológico. Terapias comportamentais e adaptações

educacionais, como planos de ensino individualizados, podem ajudar as crianças a desenvolver habilidades de enfrentar e a melhorar seu desempenho acadêmico e social.

A função do farmacêutico é crucial nesse contexto, pois ele atua como um recurso valioso para pais e cuidadores, fornecendo informações sobre o uso seguro dos medicamentos, monitorizando efeitos colaterais e promovendo a adesão ao tratamento.

Por fim, é importante adotar estratégias não farmacológicas, como exercícios físicos, alimentação adequada e técnicas de relaxamento, pode contribuir significativamente para a gestão dos sintomas da ADHD. Essas abordagens integradas oferecem uma gama de opções para as famílias, reduzindo a dependência exclusiva de medicamentos e promovendo um suporte holístico ao desenvolvimento das crianças.

Em resumo, a gestão da ADHD deve utilizar uma abordagem multidisciplinar que considera tanto os tratamentos farmacológicos quanto as intervenções não farmacológicas, com o objetivo de otimizar o bem-estar e o desenvolvimento das crianças afetadas por esse transtorno.

Para concluir, a avaliação da ADHD e as subsequentes intervenções farmacológicas e não farmacológicas, são essenciais para garantir que as crianças afetadas recebam um cuidado holístico que promova seu desenvolvimento saudável e bem-estar a longo prazo. A colaboração entre profissionais de saúde, educadores e famílias é fundamental para otimizar os resultados e minimizar os riscos associados ao tratamento, assegurando que cada criança tenha a oportunidade de prosperar em todos os aspectos de sua vida.

Referências bibliográficas:

Al-Saedi, Z. S., Alharbi, A. M., Nmnkany, A. M., Alzubaidi, B. K., Alansari, A. N., Alhuzali, M., ... & Shatla, M. (2023). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children in makkah region, saudi arabia. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.35967>

Alizadeh, S., Bridge, C., Judd, B., & Eapen, V. (2023). Home indoor environmental quality and attention deficit hyperactivity disorder. *Sustainability*, 15(4), 2899. <https://doi.org/10.3390/su15042899>

Amiri, S., Fakhari, A., Maheri, M., & Asl, A. M. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder in primary school children of tabriz, north-west iran. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24(6), 597-601. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01145.x>

Amiri, S., Fakhari, A., Maheri, M., & Asl, A. M. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder in primary school children of tabriz, north-west iran. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24(6), 597-601. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01145.x>

Antonucci, F., Corradini, I., Fossati, G., Tomasoni, R., Menna, E., & Matteoli, M. (2016). Snap-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic functions. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00007>

Arnsten, A. F. and Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.020>

Arnsten, A. F. and Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.020>

Arroyo-Garcia, L. E., Rodríguez-Moreno, A., & Flores, G. (2018). Apomorphine effects on the hippocampus. *Neural regeneration research*, 13(12), 2064–2066. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.241443>

Arroyo-Garcia, L. E., Rodríguez-Moreno, A., & Flores, G. (2018). Apomorphine effects on the hippocampus. *Neural regeneration research*, 13(12), 2064–2066. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.241443>

Banaschewski, T., Grimmer, Y., & Kriemler, V. (2016). Role of pharmacists in the management of ADHD medications. *CNS Drugs*, 30(1), 47–56. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-9>

Barbareasi, W. J., Campbell, L., Diekroger, E. A., Froehlich, T. E., Liu, Y. H., O'Malley, E., Pelham, W. E., Jr, Power, T. J., Zinner, S. H., & Chan, E. (2020). Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 41 Suppl 2S, S35–S57. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000770>

Becker, S. P., Froehlich, T. E., & Epstein, J. N. (2016). Effects of Methylphenidate on Sleep Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 37(5), 395–404. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000285>

Bhatia, A., Lenchner, J. R., & Saadabadi, A. (2023). *Biochemistry, Dopamine Receptors*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Bhattacharya, A., Praharaj, S. K., & Sinha, V. K. (2014). Persistent camptocormia associated with atomoxetine in a child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(10), 596-597. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0059>

Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., & et al. (2019). Long-term safety and effectiveness of stimulant medications for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(3), 263–274. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12964>

Boelens, P. A., Reeves, R. R., Replogle, W. H., & Koenig, H. G. (2012). The effect of prayer on depression and anxiety: maintenance of positive influence one year after prayer intervention. *International journal of psychiatry in medicine*, 43(1), 85–98. <https://doi.org/10.2190/PM.43.1.f>

Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., Morin, S. M., Gehlert, D. R., & Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.

Cabral, M. D. I., Liu, S., & Soares, N. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S104–S113. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.08>

Cabral, M. D. I., Liu, S., & Soares, N. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S104–S113. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.08>

Cabral, M. D. I., Liu, S., & Soares, N. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S104–S113. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.08>

Capone, G. T., Brecher, L., & Bay, M. (2016). Guanfacine use in children with down syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (adhd) with disruptive behaviors. *Journal of Child Neurology*, 31(8), 957-964. <https://doi.org/10.1177/0883073816634854>

Capone, G. T., Brecher, L., & Bay, M. (2016). Guanfacine use in children with down syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (adhd) with disruptive behaviors. *Journal of Child Neurology*, 31(8), 957-964. <https://doi.org/10.1177/0883073816634854>

Caylak, E. (2012). Biochemical and genetic analyses of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159(B), 613–627. [https://doi.org/\[DOI\]](https://doi.org/[DOI])

Cervantes-Henríquez, M. L., Acosta-López, J. E., Martinez, A. F., Arcos-Burgos, M., Puentes-Rozo, P. J., & Vélez, J. I. (2021). Machine learning prediction of adhd severity: association and linkage to *adgr13*, *drd4*, and *snap25*. *Journal of Attention Disorders*, 26(4), 587-605. <https://doi.org/10.1177/10870547211015426>

Chinawa, J. M., Odetunde, O. I., Obu, H. A., Chinawa, A. T., Bakare, M. O., & Ujunwa, F. A. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder: A neglected issue in the developing world. *Psychiatry Journal*. <https://doi.org/10.1155/2014/694764>

Chou, I., Lin, C., Sung, F., & Kao, C. (2014). Attention-deficit-hyperactivity disorder increases risk of bone fracture: a population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(11), 1111-1116. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12501>

Chronis-Tuscano, A., Mackiewicz, K., & Fad, N. (2013). Cognitive-behavioral interventions for children with ADHD: Long-term outcomes. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 42(4), 425–434. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.798040>

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic

review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 5(9), 727–738.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)

Delage, C., Morel, A., de Witt, P., Jauffret-Roustide, M., Bloch, V., Noble, F., Vorspan, F., & Marie, N. (2023). Behavioral sensitization to psychostimulants and opioids: What is known in rodents and what still needs to be explored in humans?. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 127, 110824.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110824>

Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>

DuPaul, G. J., & Stoner, G. (2014). *ADHD in the schools: Assessment and intervention strategies* (3rd ed.). The Guilford Press.

Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2014). Growth deficits in ADHD and the use of stimulants: A review of the literature. *Pediatrics*, 133(6), e1744–e1754.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-0069>

Filipe, Â. M. (2020). Situar a hiperatividade e déficit de atenção em Portugal: dimensões sociais, históricas e éticas de um tema emergente na saúde global. *Cadernos De Saúde Pública*, 36(12). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00056420>

Fraser, A., Cooper, M., Agha, S. S., Collishaw, S., Rice, F., Thapar, A., ... & Eyre, O. (2017). The presentation of depression symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder: comparing child and parent reports. *Child and Adolescent Mental Health*, 23(3), 243-250. <https://doi.org/10.1111/camh.12253>

Freyberg, Z., Sonders, M., Aguilar, J., Hiranita, T., Karam, C., Flores, J., ... & Javitch, J. (2016). Mechanisms of amphetamine action illuminated through optical

monitoring of dopamine synaptic vesicles in drosophila brain. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms10652>

Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *Journal of abnormal child psychology*, 25(2), 103–111. <https://doi.org/10.1023/a:1025775311259>

Gonçalves, M. S., Oliveira, G. M. P., Luz, S. N. P., & Silva, M. V. e. (2024). Abordagens integrativas para o tratamento do TDAH: Uma revisão bibliográfica [Integrative approaches to the treatment of ADHD: A literature review]. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*, 5(6), e565332. <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i6.5332>

Gonon, F., & Cohen, D. (2011). Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : La génétique est-elle impliquée ? [Attention deficit hyperactivity disorder: interpretation of a recent genetic study]. *Medecine sciences : M/S*, 27(3), 315–317. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011273315>

Grünblatt, E., Bartl, J., & Walitza, S. (2018). Methylphenidate enhances neuronal differentiation and reduces proliferation concomitant to activation of Wnt signal transduction pathways. *Translational psychiatry*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0096-8>

Hanson, M. A., Cherezov, V., Griffith, M. T., Roth, C. B., Jaakola, V. P., Chien, E. Y., Velasquez, J., Kuhn, P., & Stevens, R. C. (2008). A specific cholesterol binding site is established by the 2.8 Å structure of the human beta2-adrenergic receptor. *Structure (London, England : 1993)*, 16(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.05.001>

Haute Autorité de Santé. (2015). Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses. Site internet : HAS. <https://www.has-sante.fr>

Hawi, Z., Matthews, N., Wagner, J., Wallace, R. H., Butler, T. J., Vance, A., Kent, L., Gill, M., & Bellgrove, M. A. (2013). DNA variation in the SNAP25 gene confers risk to ADHD and is associated with reduced expression in prefrontal cortex. *PloS one*, 8(4), e60274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060274>

https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78

Huang, M., Chow, C. H., Gurdita, A., Harada, H., Pham Truong, V. Q. B., Eide, S., Sun, H.-S., Feng, Z.-P., Monnier, P. P., Wallace, V. A., & Sugita, S. (2024). SNAP-25, but not SNAP-23, is essential for photoreceptor development, survival, and function in mice. *Communications Biology*, 7, Article 34. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05294-4>

Im, D., Inoue, A., Fujiwara, T., Nakane, T., Yamanaka, Y., Uemura, T., Mori, C., Shiimura, Y., Terakado Kimura, K., Asada, H., Nomura, N., Tanaka, T., Yamashita, A., Nango, E., Tono, K., Ngako Kadji, F. M., Aoki, J., Iwata, S., & Shimamura, T. (2020). Structure of the dopamine D2 receptor in complex with the antipsychotic drug spiperone. *Nature Communications*, 11, Article 6442. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20280-7>

Im, D., Inoue, A., Fujiwara, T., Nakane, T., Yamanaka, Y., Uemura, T., Mori, C., Shiimura, Y., Terakado Kimura, K., Asada, H., Nomura, N., Tanaka, T., Yamashita, A., Nango, E., Tono, K., Ngako Kadji, F. M., Aoki, J., Iwata, S., & Shimamura, T. (2020). Structure of the dopamine D2 receptor in complex with the antipsychotic drug spiperone. *Nature Communications*, 11, Article 6442. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20280-7>

Jaeschke, Rafał & Czechowska, Ewelina & Sowa-Kucma, Magdalena. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology*. 238. 10.1007/s00213-021-05946-0.

Jangmo, A., Stålhandske, A., Chang, Z., Chen, Q., Almqvist, C., Feldman, I., ... & Larsson, H. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder, school performance,

and effect of medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(4), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.014>

Jangmo, A., Stålhandske, A., Chang, Z., Chen, Q., Almqvist, C., Feldman, I., ... & Larsson, H. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder, school performance, and effect of medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(4), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.014>

Kesner, A. J., Calva, C. B., & Ikemoto, S. (2022). Seeking motivation and reward: Roles of dopamine, hippocampus, and supramammillo-septal pathway. *Progress in neurobiology*, 212, 102252. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102252>

Kobayashi, K., Shikano, K., Kuroiwa, M., Horikawa, M., Ito, W., Nishii, A., Segi-Nishi, E., & Suzuki, H. (2022). Noradrenaline activation of hippocampal dopamine D1 receptors promotes antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(43), e2106066119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2106066119>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>

Kratochvil, C. J., Vaughan, B. S., Daughton, J. M., Mayfield-Jorgensen, M. L., & Burke, W. J. (2004). Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 4(4), 601–611. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.4.601>

LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., & Kennedy, J. L. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 1(2), 121–124.

Lapalme, M., Temcheff, C. E., Boutin, S., & Déry, M. (2018). Utilisation de stimulants du système nerveux central chez les élèves du primaire suivis à l'école pour des

troubles du comportement. *Santé Mentale Au Québec*, 43(1), 123-143.
<https://doi.org/10.7202/1048898ar>

Leventhal, A. M., Brightman, M., Ameringer, K. J., Greenberg, J., Mickens, L., Ray, L. A., ... & Sussman, S. (2010). Anhedonia associated with stimulant use and dependence in a population-based sample of american adults.. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(6), 562-569. <https://doi.org/10.1037/a0021964>

Li, J., Jiang, X. B., Chen, L., & Chen, H. (2020). The identification of hub genes and pathways in type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-58811/v1>

Li, Y. et Kauer, JA (2003). Une exposition répétée à l'amphétamine perturbe la modulation dopaminergique de la plasticité synaptique excitatrice et de la neurotransmission dans le noyau accumbens. *Synapse*, 51(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1002/syn.10270>

Lisska, M. C. and Rivkees, S. A. (2003). Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 16(5). <https://doi.org/10.1515/jpem.2003.16.5.711>

Liu, Y. S., Dai, X., Wu, W., Yuan, F. F., Gu, X., Chen, J. G., Zhu, L. Q., & Wu, J. (2017). The Association of SNAP25 Gene Polymorphisms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular neurobiology*, 54(3),

Low, A. M., Vangkilde, S., le Sommer, J., Fagerlund, B., Glenthøj, B., Jepsen, J. R. M., & Habekost, T. (2022). Effects of methylphenidate on subjective sleep parameters in adults with ADHD: a prospective, non-randomized, non-blinded 6-week trial. *Nordic Journal of Psychiatry*, 77(1), 102–107. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2080253>

Marceau, K., Cinnamon Bidwell, L., Karoly, H. C., Evans, A. S., Todorov, A. A., Palmer, R. H., Heath, A. C., & Knopik, V. S. (2018). Within-Family Effects of Smoking

during Pregnancy on ADHD: the Importance of Phenotype. *Journal of abnormal child psychology*, 46(4), 685–699. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0320-7>

McCarthy, S., Cranswick, N., Potts, L., Taylor, E., & Wong, I. C. (2009). Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database. *Drug safety*, 32(11), 1089–1096. <https://doi.org/10.2165/11317630-000000000-00000>

Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & therapeutics*, 230, 107940. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>

Mei, H., Xie, R., Li, T., Chen, Z., Liu, Y., & Sun, C. (2022). Effect of atomoxetine on behavioral difficulties and growth development of primary school children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective study. *Children*, 9(2), 212. <https://doi.org/10.3390/children9020212>

Miranda, M. J., & Martins, P. C. (2021). A intervenção farmacológica e não farmacológica na PHDA: A perspetiva dos profissionais de saúde. *Revista Psicologia*, 35(2), 79-94. <https://doi.org/10.17575/psicologia.v35i2.1752>

Montes-Montes, R., Delgado-Lobete, L., & Rodríguez-Seoane, S. (2021). Developmental coordination disorder, motor performance, and daily participation in children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Children*, 8(3), 187. <https://doi.org/10.3390/children8030187>

Nanda, A., Janga, L. S. N., Sambe, H. G., Yasir, M., Man, R. K., Gogikar, A., & Mohammed, L. (2023). Adverse Effects of Stimulant Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Comprehensive Systematic Review. *Cureus*, 15(9), e45995. <https://doi.org/10.7759/cureus.45995>

Navakkode, S., Chew, K. C. M., Tay, S. J. N., & Sajikumar, S. (2017). Bidirectional modulation of hippocampal synaptic plasticity by Dopaminergic D4-receptors in the CA1 area of hippocampus. *Scientific Reports*, 7, 15571. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15917-1>

Navakkode, S., Chew, K. C. M., Tay, S. J. N., & Sajikumar, S. (2017). Bidirectional modulation of hippocampal synaptic plasticity by Dopaminergic D4-receptors in the CA1 area of hippocampus. *Scientific Reports*, 7, 15571. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15917-1>

Nayak, S., Sahu, S., Patra, S., & John, J. (2021). Assessment of copper and zinc levels in hair and urine of children with attention deficit hyperactivity disorder: a case-control study in eastern india. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20692>

Oliveira, V. F. L. d., Moreira, D. J. S., Fonseca, J. B. d., Rossi, K., Vasconcelos, S. d. S., Dias, C. A. G. d. M., ... & Fecury, A. A. (2021). Metilfenidato: uma revisão. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo Do Conhecimento*, 05-14. <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/sante/metilfenidato-una-revisione>

Ramos, B. P. and Arnsten, A. F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(3), 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.006>

Retz, W., Rösler, M., Ose, C., Scherag, A., Alm, B., Philipsen, A., Fischer, R., Ammer, R., & Study Group (2012). Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(1), 48–59. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.540257>

Retz, W., Stieglitz, R. D., Corbisiero, S., Retz-Junginger, P., & Rösler, M. (2012). Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence?. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(10), 1241–1251. <https://doi.org/10.1586/ern.12.109>

Robinson, TE et Kolb, B. (1997). Modifications structurelles persistantes du noyau accumbens et des neurones du cortex préfrontal produites par une expérience antérieure avec l'amphétamine. *Le Journal des Neurosciences*, 17(21), 8491-8497. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-21-08491.1997>

Romo, L., Rémond, J., Coëffec, A., Kotbagi, G., Plantey, S., & Kern, L. (2016). Jeux d'argent et de hasard et troubles attentionnels chez des jeunes. *Psychotropes*, Vol. 22(1), 91-108. <https://doi.org/10.3917/psyt.221.0091>

Schoemaker, K., Bunte, T., Wiebe, S. A., Espy, K. A., Deković, M., & Matthys, W. (2012). Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 53(2), 111–119. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02468.x>

Schwartz, J.-C., Levesque, D., Martres, M.-P., & Sokoloff, P. (1993). Dopamine D₃ receptor: Basic and clinical aspects. *Clinical Neuropharmacology*, 16(4), 295–314. <https://doi.org/10.1097/00002826-199308000-00002>

Segenreich, D., Paez, M. S., Regalla, M. A., Fortes, D., Faraone, S. V., Sergeant, J., & Mattos, P. (2015). Multilevel analysis of ADHD, anxiety and depression symptoms aggregation in families. *European child & adolescent psychiatry*, 24(5), 525–536. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0604-1>

Shen, C., Luo, Q., Chamberlain, S. R., Morgan, S. E., Romero-García, R., Du, J., ... & Sahakian, B. J. (2020). What is the link between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disturbance? a multimodal examination of longitudinal relationships

and brain structure using large-scale population-based cohorts. *Biological Psychiatry*, 88(6), 459-469. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.010>

Singh, P. (2020). Network and pathway enrichment analysis of attention deficit/hyperactivity disorder candidate genes. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(4), 400. https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry_105_17

Stacey A Bélanger, Debbi Andrews, Clare Gray, Daphne Korczak, ADHD in children and youth: Part 1—Etiology, diagnosis, and comorbidity, *Paediatrics & Child Health*, Volume 23, Issue 7, November 2018, Pages 447–453,

Stanley, J. A., Kipp, H., Greisenegger, E., MacMaster, F. P., Panchalingam, K., Keshavan, M. S., Bukstein, O. G., & Pettegrew, J. W. (2008). Evidence of developmental alterations in cortical and subcortical regions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a multivoxel in vivo phosphorus 31 spectroscopy study. *Archives of general psychiatry*, 65(12), 1419–1428. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.503>

Steffensen, S., Henriksen, S., & Wilson, M. (1999). Transgenic rescue of SNAP-25 restores dopamine-modulated synaptic transmission in the coloboma mutant. *Brain Research*, 847(1), 186–195. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02057-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02057-6)

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2016). DSM-5 changes: Implications for child serious emotional disturbance. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). Disponible à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519712/table/ch3.t3/>

Thibault, D., Kortleven, C., Fasano, C., Bo, G., & Trudeau, L. (2010). Découvertes récentes sur la fonction et la plasticité des voies dopaminergiques du cerveau. *Médecine/Sciences*, 26(2), 165-170. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010262165>

Tremblay, J. et Simoneau, H. (2010). Trois modèles motivationnels et le traitement de la dépendance aux substances psychoactives. *Drogues, Santé Et Société*, 9(1), 165-210. <https://doi.org/10.7202/044872ar>

Udupa, K., & Chen, R. (2016). Deeper understanding of the role of dopamine in reward, learning, and motivation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(4), 498. <https://doi.org/10.1002/mds.26623>

Ullrich, J. (1973). Side effects of methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 130(8), 941-941. <https://doi.org/10.1176/ajp.130.8.941>

Vanderschuren, LJMJ, Schmidt, E., Vries, TD, Moorsel, CAPV, Tilders, FJH et Schoffelmeer, ANM (1999). Une seule exposition à l'amphétamine suffit pour induire une sensibilisation comportementale, neuroendocrinienne et neurochimique à long terme chez le rat. *Le Journal des Neurosciences*, 19(21), 9579-9586. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-21-09579.1999>

Vassileva, J., Paxton, J., Moeller, F., Wilson, M., Bozgunov, K., Martin, E., ... & Vasilev, G. (2014). Heroin and amphetamine users display opposite relationships between trait and neurobehavioral dimensions of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 39(3), 652-659. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.11.020>

Wei, W., Chen, L., Zhou, H., Liu, J., Zhang, Y., Feng, S., Bai, Y., Leng, Y., Chang, E., & Huang, L. (2023). Safety profiles of methylphenidate, amphetamine, and atomoxetine: analysis of spontaneous reports submitted to the food and drug administration adverse event reporting system. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1208456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1208456>

Weissenberger, S., Ptacek, R., Klicperova-Baker, M., Erman, A., Schonova, K., Raboch, J., & Goetz, M. (2017). ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective - from Medical to Societal Intervening Factors. *Frontiers in psychology*, 8, 454. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00454>

Wieduwild, É., Daher, C., & Ugolini, S. (2020). Des signaux adrénérgiques liés au stress affaiblissent les défenses immunitaires antivirales. *Médecine/Sciences*, 36(11), 993-996. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020186>

Wieduwild, É., Daher, C., & Ugolini, S. (2020). Des signaux adrénérgiques liés au stress affaiblissent les défenses immunitaires antivirales. *Médecine/Sciences*, 36(11), 993-996. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020186>

Wilens, T. E., Martelon, M., Joshi, G., Bateman, C., Fried, R., Petty, C., & Biederman, J. (2011). Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.021>

Yalcin, O., İşeri, E., Bukan, N., & Erçin, U. (2014). Effects of long acting methylphenidate on ghrelin levels in male children with attention deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 146-157. <https://doi.org/10.5455/bcp.20130708042604>

Yoo, J. H., Sharma, V. K., Kim, J., McMakin, D. L., Hong, S., Zalesky, A., ... & Ryan, N. D. (2019). 6.70 prediction of sleep side effects following methylphenidate treatment in adhd youth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(10), S294. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.08.462>

Yu, S., Shen, S., & Tao, M. (2023). Guanfacine for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 33(2), 40–50. <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0038>

Zaidman-Zait, A. and Shilo, I. (2018). Parental adhd symptoms and inhibitory control in relation to parenting among mothers of children with and without adhd. *Journal of Attention Disorders*, 25(3), 389-402. <https://doi.org/10.1177/1087054718808063>

Zayats, T. and Neale, B. (2019). Recent advances in understanding of attention deficit hyperactivity disorder (adhd): how genetics are shaping our conceptualization of this disorder. *F1000research*, 8, 2060. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18959.1>

Zheng, Y., Pingault, J. B., Unger, J. B., & Rijdsdijk, F. (2020). Genetic and environmental influences on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in Chinese adolescents: a longitudinal twin study. *European child & adolescent psychiatry*, 29(2), 205–216. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01346-0>