



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

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**USO DE ANFETAMINAS EM CRIANÇAS COM PERTURBAÇÃO DE  
HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO (PHDA)**

Trabalho submetido por  
**Joana Gonçalves**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Setembro de 2016**



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

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**USO DE ANFETAMINAS EM CRIANÇAS COM PERTURBAÇÃO DE  
HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO (PHDA)**

Trabalho submetido por  
**Joana Gonçalves**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Dr. António Cunha Monteiro**

**Setembro de 2016**



## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho apresenta-se como resultado de muito esforço e dedicação ao longo do meu percurso académico, mas que sem algumas pessoas importantes não seria possível. Por isso, para elas, gostaria de exprimir algumas palavras de gratidão.

Gostaria de começar por agradecer à minha família: pai e mãe, a vocês vos devo muito. Reconheço que foi com muito esforço vosso que tornaram tudo possível e por isso vos estou muito grata. Margarida, obrigada por me apoiares e estares sempre pronta a ajudar. Tenho muito a agradecer também ao meu namorado Ricardo – que antes de tudo é também meu melhor amigo e que me acompanha e apoia em tudo.

Outra peça muito importante neste percurso que chega agora ao fim são as minhas colegas de faculdade – de onde levo amizades para a vida. Obrigada por tudo!

Quero também deixar uma palavra de apreço às farmacêuticas fantásticas que me acompanharam nos meus estágios curriculares, tanto em farmácia comunitária como em farmácia hospitalar. Gostaria de deixar um agradecimento especial à Dra. Carla Martins e Dra. Sara Almeida Santos, da Farmácia Monte Belo – convosco aprendi muito, e muito além de conhecimentos científicos. Irei sempre ter um carinho especial por vocês.

Finalmente, quero deixar um agradecimento especial ao meu orientador, Dr. António Cunha Monteiro, pela disponibilidade e recetividade que sempre mostrou e pela ajuda preciosa na concretização desta monografia.

## RESUMO

A perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA) é uma das doenças psiquiátricas que mais afeta as crianças. Tem sido evidente o aumento do número de diagnósticos de PHDA e, concomitantemente, o aumento do número de fármacos estimulantes utilizados para o seu tratamento. A utilização das anfetaminas, particularmente, tem vindo a disseminar-se nos últimos anos e estas são hoje consideradas tratamento de 1ª linha. Esta classe de fármacos tem mostrado ser eficaz no controlo dos sintomas da PHDA e a sua segurança está bem estudada, inclusivamente em crianças. No entanto, uma grande preocupação acerca do uso de anfetaminas recai sobre os seus efeitos adversos e potencial de abuso.

A generalização desta preocupação, em grande parte, não parece estar bem fundamentada e assim é importante explorar a farmacologia e eficácia das diversas formulações de anfetaminas, assim como os riscos associados, com foco na população pediátrica. Com o avanço da tecnologia as formulações de anfetaminas existentes atualmente, muitas de longa duração de ação, apresentam várias vantagens em relação às formulações mais antigas, sem um aumento dos riscos associados. Estas mostram-se muito eficazes na minimização de efeitos adversos e na redução do potencial de desvio e/ou abuso.

Palavras-chave: PHDA; Perturbação de hiperatividade e défice de atenção; Anfetaminas; Crianças

## **ABSTRACT**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the mental disorders that affects children the most. The increase of ADHD diagnosis has been obvious and alongside the number of stimulant drugs used for its treatment is rising. The use of amphetamines, particularly, has spread in recent years and they are nowadays considered first line treatment. This class of drugs has been shown to be effective in controlling the symptoms of ADHD and its safety is well studied, even in children. However, a major concern of the use of amphetamines lies on their side effects and abuse potential.

The generalization of this concern, in large part, does not seem to be well-founded and thus it is important to explore the pharmacology and efficacy of the various amphetamine formulations, as well as the associated risks, focusing on the pediatric population. With the advancement of technology, the currently available amphetamine formulations, many with long duration of action, have several advantages over older formulations without increased associated risks. These have been very effective in minimizing the adverse effects and reducing potential misuse and/or abuse.

Keywords: ADHD; Attention deficit hyperactivity disorder; amphetamines; Children.

## ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
ÍNDICE DE TABELAS .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
PARTE I – INTRODUÇÃO.....	10
PARTE II – INTRODUÇÃO À PHDA.....	11
1. Perturbação de hiperatividade e déficit de atenção .....	11
1.1. Etiologia da PHDA.....	11
1.2. Patofisiologia.....	12
1.3. Sintomas e diagnóstico.....	13
1.4. Obstáculos no diagnóstico da PHDA .....	17
2. Tratamento.....	18
2.1. Guidelines.....	18
2.2. Tratamento farmacológico .....	20
2.3. Tratamento não farmacológico.....	21
PARTE III – ANFETAMINAS NO TRATAMENTO DA PHDA EM CRIANÇAS....	25
3. Anfetaminas.....	25
3.1. Breve história das anfetaminas.....	25
3.2. Caracterização química das anfetaminas.....	26
3.3. Mecanismo de ação das anfetaminas .....	27
4. Anfetaminas como opções farmacoterapêuticas em crianças com PHDA.....	28
4.1. Formulações disponíveis .....	28
5. Eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento da PHDA em crianças.....	31

5.1.	Eficácia das anfetaminas no controlo de sintomas da PHDA .....	31
5.2.	Lisdexanfetamina .....	32
5.3.	Eficácia das diversas formulações.....	34
5.4.	Impacto na qualidade de vida.....	35
5.5.	Perfil de efeitos adversos.....	37
5.6.	<i>Drug holiday</i> – uma boa estratégia para gerir os efeitos adversos? .....	43
5.7.	Anfetaminas vs. metilfenidato.....	45
PARTE IV – CONCLUSÕES .....		46
BIBLIOGRAFIA .....		48

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química de algumas anfetaminas utilizadas com fins terapêuticos - dexanfetamina, levanfetamina e metanfetamina - e as monoaminas noradrenalina e dopamina. ....	26
---	----

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Padrões de desatenção e de hiperatividade-impulsividade. Para diagnóstico da PHDA deverão estar presentes pelo menos 6 sintomas de cada domínio (Adaptado de American Psychiatric Association, 2013) .....	15
<b>Tabela 2</b> - Critérios de diagnóstico da PHDA. Para efeitos de diagnóstico deverão ser verificados os 5 critérios. (Adaptado de American Psychiatric Association, 2013) .....	16
<b>Tabela 3</b> - Anfetaminas aprovadas pela FDA e atualmente comercializadas para o tratamento da PHDA em crianças. (Obtido de Food and Drug Administration, s.d.) ....	28
<b>Tabela 4</b> - Principais características farmacocinéticas e informações relativas à dosagem das formulações de anfetaminas atualmente aprovadas pela FDA.....	30
<b>Tabela 5</b> - Efeito das anfetaminas nos sintomas da PHDA, expresso em tamanho do efeito. (Adaptado de Punja et al., 2016) .....	31
<b>Tabela 6</b> - Eficácia da lisdexanfetamina, expressa em termos de percentagem de doentes que respondem ao tratamento com LDX e não ao fármaco de comparação (Adaptado de Roskell et al., 2014).....	32
<b>Tabela 7</b> - Pontuações CGI-I no final do estudo da eficácia comparativa da LDX à de MAS-XR ou placebo, expressas em nº de crianças que melhoraram/melhoraram muito (%) (Adaptado de López, Scheckner & Childress, 2011) .....	32
<b>Tabela 8</b> - Risco relativo dos efeitos adversos mais comuns derivados do uso de anfetaminas em crianças e adolescentes com PHDA. São apresentados também o nº de estudos analisados para cada efeito e o nº de sujeitos em estudo. (Adaptado de Punja et al., 2016).....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

### A

AACAP: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AAP: American Academy of Pediatrics

ADHD-RS: Attention/Deficit Hiperactivity Disorder Rating Scale

### B

b.i.d: duas vezes ao dia, do latim *bis in die*

### C

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement scale

CHIP-CE/PRF: Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile–Child Edition

### D

DEX: dexanfetamina

DEX-XR: dexanfetamina de liberação prolongada, do inglês *extended release*

DSM: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

### E

EEG: Eletroencefalografia

EUNETHYDIS: European Network for Hyperkinetic Disorders

### F

FDA: Food and Drug Administration

### I

IMC: Índice de massa corporal

## **L**

LDX: Lisdexanfetamina

## **M**

MAO: Monoamina oxidase

MAS: Mistura de sais de anfetamina, do inglês *mixed amphetamine salts*

MAS-XR: Mistura de sais de anfetamina de liberação prolongada, do inglês *mixed amphetamine salts extended release*

MPH: Metilfenidato, do inglês *methylphenidate*

MPH-OROS: Metilfenidato de Sistema Osmótico de Liberação Oral, do inglês Osmotic Release Oral System

MTA: Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

## **N**

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

## **P**

PHDA: Perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

## **Q**

q.d: uma vez ao dia, do latim *quaque die*

QVRS: Qualidade de vida relacionada com a saúde

## **R**

RR: Risco relativo

## **S**

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SKAMP: Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Scale

SNAP-25: Proteína associada ao sinaptossoma com 25 kDa, do inglês Synaptosomal-associated protein 25

SNC: Sistema nervoso central

**W**

WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report Form

## **PARTE I – INTRODUÇÃO**

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é uma doença psiquiátrica que se inicia na infância e que muitas vezes progride para a idade adulta. É uma perturbação que se expressa com sintomas de desatenção, hiperatividade motora e impulsividade, inapropriados ao nível de desenvolvimento.

Estando associada a prejuízos significativos e amplamente variáveis que afetam não só o paciente e a sua família, mas também a comunidade no geral, a PHDA tem vindo a assumir-se como um problema de saúde pública. Neste contexto, o tratamento da PHDA toma extrema importância. Atualmente, as anfetaminas são dos fármacos mais utilizados e mais eficientes no tratamento desta perturbação.

Dada a preocupação pública quanto à utilização de anfetaminas, particularmente na população pediátrica, e também à falta de evidências científicas da sua segurança e eficácia a longo termo, dada a sua utilização numa doença de natureza crónica, este é um tópico importante e pertinente que deve ser discutido.

Esta monografia tem como objetivo discutir várias questões relevantes e também algumas controvérsias acerca do uso de anfetaminas em crianças com PHDA, reunindo um conjunto de informação clara que permita refletir acerca da relação risco/benefício do uso de anfetaminas neste âmbito.

## PARTE II – INTRODUÇÃO À PHDA

### 1. Perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA)

A perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA) é definida pela Associação Americana de Psiquiatria como uma perturbação de neurodesenvolvimento caracterizada por níveis incapacitantes de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade (American Psychiatric Association, 2013). É uma perturbação complexa que apesar de ser detetada na idade pré-escolar evolui em muitos dos casos para a idade adulta. É atualmente estimado que cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos têm PHDA (American Psychiatric Association, 2015). Como qualquer doença psiquiátrica, a PHDA demonstra elevada heterogeneidade a nível clínico, etiológico e patofisiológico. Por esta razão, indivíduos com PHDA diferem grandemente entre si em termos de sintomas apresentados, fator que muitas vezes dificulta o diagnóstico.

Um dos maiores problemas e mais difíceis de gerir relacionado com a PHDA são as suas comorbilidades. É um problema assumidamente relevante, sendo que até 52% das crianças e adolescentes apresentam pelo menos uma doença psiquiátrica comórbida à PHDA (Jensen & Steinhausen, 2015). A PHDA apresenta alta comorbilidade com outros distúrbios de neurodesenvolvimento, nomeadamente perturbações do espectro do autismo, transtornos específicos de desenvolvimento de linguagem, aprendizagem e desenvolvimento motor, distúrbios intelectuais e tíques. Adicionalmente, também se observam altas taxas de comorbilidade com problemas comportamentais como transtorno desafiador de oposição e transtornos de conduta. Perturbações do humor e ansiedade são também muito comuns na PHDA (Biederman, Newcorn & Sprich, 1991).

#### 1.1. Etiologia da PHDA

A PHDA tem uma etiologia complexa, sendo altamente hereditária e multifatorial - múltiplos genes e fatores não genéticos contribuem para o desenvolvimento desta perturbação.

Muitas são as alterações genéticas associadas a um risco aumentado de PHDA. A evidência mais estatisticamente significativa de associação genética com a PHDA surgiu em 2005 com a identificação de 7 genes que estão envolvidos na sua arquitetura (Faraone

et al., 2005). Verificaram-se variações a nível dos genes dos recetores da dopamina D4 e D5; do transportador da dopamina; da enzima dopamina  $\beta$ -hidroxilase; do transportador da serotonina; do recetor 1B da serotonina; e da proteína associada ao sinaptossoma com 25 kDa (SNAP-25), envolvida na regulação da libertação de neurotransmissores. Cada uma destas variações aumenta apenas levemente o risco relativo de PHDA. No entanto, ainda a nível genético existem algumas síndromes raras (tais como síndrome do X frágil, esclerose tuberosa, microdeleção 22q11 e síndrome de Williams) que mostram uma relação mais significativa, com altas taxas de PHDA associadas (Thapar & Cooper, 2016).

Existem também fatores ambientais com conhecida importância na génese da PHDA. Há evidência de que a exposição a fatores pré e perinatais (baixo peso à nascença, exposição a stress materno, fumo de tabaco, álcool, fármacos e substâncias ilícitas), toxinas ambientais (chumbo, compostos organofosforados), fatores nutricionais (deficiência em zinco, magnésio, ácidos gordos polinsaturados), e fatores psicossociológicos (baixo rendimento, adversidades parentais) relacionam-se de alguma forma com a PHDA (Thapar & Cooper, 2016).

## **1.2. Patofisiologia**

Os mecanismos biológicos através dos quais os fatores genéticos e ambientais interagem e atuam alterando o neurodesenvolvimento na PHDA ainda não são completamente conhecidos e, desta forma, também não existe nenhum marcador neurobiológico que auxilie no diagnóstico desta perturbação. No entanto, é reconhecido o envolvimento e importância da neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, assim como serotoninérgica, na PHDA.

Estudos neuro imagiológicos evidenciam a presença de alterações estruturais e funcionais nos pacientes de PHDA. Uma das alterações mais significativas encontra-se a nível de algumas zonas do córtex pré-frontal que mediam a atenção e controlo inibitório. O défice estrutural mais proeminente é observado nos gânglios da base. Estas alterações estão em concordância com as disfunções neuropsicológicas observados na PHDA, nomeadamente falta de controlo inibitório, atenção e falhas no sistema de cronometragem (Arnsten & Rubia, 2012).

### **1.3.Sintomas e diagnóstico**

#### **Critérios de diagnóstico**

O diagnóstico da PHDA baseia-se em critérios clínicos, não existindo nenhum teste ou medida objetivos. O processo de avaliação envolve vários passos e múltiplos intervenientes. São recolhidas informações a diferentes informadores (pais, professores) sobre o comportamento da criança e sobre o impacto dos sintomas nas várias atividades da criança (rendimento escolar, relacionamento social/familiar) de forma a obter uma evidência transversal dos sintomas (Novais, 2014).

Os critérios de diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria são os mais utilizados na prática clínica, estando publicados no DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - atualmente na sua quinta edição. Os critérios têm vindo a sofrer algumas alterações desde a introdução desta perturbação na versão II (DSM-II) em 1968.

#### **Reação hipercinética da infância (DSM-II - 1968)**

Foi a primeira vez que a perturbação foi incorporada no DSM e foi caracterizada pela presença de hiperatividade, inquietação, distração e falta de atenção, especialmente em crianças pequenas, sendo que os sintomas geralmente diminuem na adolescência (Lange, Reichl, Lange, Tucha, & Tucha, 2010).

#### **Perturbação de défice de atenção – com ou sem hiperatividade (DSM-III - 1980).**

Na década de 70 o ênfase passou para o défice de atenção nas crianças afetadas. Com a publicação desta versão a perturbação foi renomeada e desenvolveram-se três listas de sintomas para falta de atenção, impulsividade e hiperatividade, bastante mais específicas que as prévias. Adicionalmente, o DSM-III introduziu um *cutoff* numérico para cada tipo de sintoma, assim como critérios de idade, duração de sintomas e exclusão de outras patologias (Lange et al., 2010).

### **Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (DSM -III-R - 1987)**

Numa tentativa de melhorar os critérios de diagnóstico, a revisão do DSM-III removeu os dois subtipos (com e sem hiperatividade) e renomeou a perturbação. As três listas de sintomas da versão anterior passaram a uma única, com um único valor *cutoff* (Lange et al., 2010)

### **Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (DSM-IV – 1994; DSM-IV-TR – 2000)**

Criaram-se três subtipos: apresentação predominantemente de desatenção, apresentação predominantemente de hiperatividade-impulsividade e apresentação combinada (Lange et al., 2010). Esta foi a alteração importante que a publicação do DSM-IV ofereceu e se mantém até hoje. A apresentação predominantemente de desatenção preenche os critérios de desatenção e não os de hiperatividade-impulsividade; a apresentação predominantemente de hiperatividade-impulsividade preenche os critérios de hiperatividade-impulsividade mas não os critérios de desatenção; a apresentação combinada preenche ambos os critérios (Matthews, Nigg, & Fair, 2014).

### **Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (DSM-5 - 2013)**

Mantém 18 sintomas divididos em dois domínios – desatenção e hiperatividade-impulsividade. Em relação ao DSM IV, esta versão veio alterar a idade antes da qual têm de estar presentes os sintomas, que passou de 7 para 12 anos. Outra alteração que esta versão introduziu foi a possibilidade do diagnóstico em adultos, exigindo a presença de apenas 5 sintomas (American Psychiatric Association, 2013).

Assim, atualmente, para o diagnóstico da PHDA segundo os critérios do DSM-V, deve ser observado um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento da criança em que pelo menos 6 sintomas são exigidos em cada domínio para o diagnóstico. Na tabela 1 são enumerados estes sintomas. Estes sintomas deverão estar presentes em dois ou mais contextos. Devem existir provas da interferência dos sintomas na vida social/académica do indivíduo, questão em que é muito pertinente e essencial a colaboração dos pais/professores.

Tabela 1 - Padrões de desatenção e de hiperatividade-impulsividade. Para diagnóstico da PHDA deverão estar presentes pelo menos 6 sintomas de cada domínio (Adaptado de American Psychiatric Association, 2013).

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

- Falta de atenção a pormenores/comete erros por descuido.
- Dificuldade em manter atenção no desempenho de tarefas ou atividades.
- Parece não ouvir quando se lhe fala diretamente.
- Não segue instruções e não termina deveres.
- Dificuldade em organizar tarefas e atividades.
- Evita tarefas que requerem esforço mental mantido.
- Perde objetos necessários para tarefas ou atividades.
- Facilmente distraído por estímulos alheios.
- Esquece-se frequentemente das atividades quotidianas.
- Frequentemente interrompe/interfere nas atividades dos outros.

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

- Frequentemente agita ou bate com as mãos ou pés.
- Dificuldade em se manter sentado.
- Corre ou salta em situações em que é inadequado.
- Dificuldade de envolvimento em tarefas que envolvem estar quieto.
- Está frequentemente “em movimento”.
- Frequentemente fala em excesso.
- Frequentemente precipita respostas antes que as perguntas tenham acabado.
- Frequentemente tem dificuldade em esperar pela sua vez.

O médico responsável pelo diagnóstico deve ainda certificar-se de que os sintomas observados não decorrem durante o curso de perturbações psicóticas como a esquizofrenia, sendo de extrema importância o diagnóstico diferencial. (American Psychiatric Association, 2013). Na tabela 2 estão presentes os vários critérios de diagnóstico da PHDA.

Tabela 2 – Critérios de diagnóstico da PHDA. Para efeitos de diagnóstico deverão ser verificados os 5 critérios. (Adaptado de American Psychiatric Association, 2013).

<b>A.</b> É observado um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento (tabela 1).
<b>B.</b> Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade surgiram antes dos 12 anos de idade.
<b>C.</b> Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em 2 ou mais contextos (ex. casa, escola, outras atividades).
<b>D.</b> Existem provas evidentes de que os sintomas interferem com, ou reduzem, a qualidade do funcionamento social, académico ou ocupacional.
<b>E.</b> Os sintomas não ocorrem durante o curso de esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são melhor explicados por outra perturbação mental.

A desatenção manifesta-se por sintomas como falta de atenção a pormenores, falta de persistência, dificuldade em manter concentração, dificuldade de organização. A hiperatividade revela-se por atividade motora excessiva e inquietação/agitação enquanto que a impulsividade se refere a ações precipitadas e irrefletidas como responder a uma questão antes desta ser terminada (American Psychiatric Association, 2013)

Muitos pais observam primeiro a atividade excessiva quando a criança está a começar a andar, mas os sintomas são difíceis de distinguir de comportamentos normais que são altamente variáveis nesta idade. Na idade pré-escolar, a principal manifestação é a hiperatividade e durante a escola primária passa a ser mais proeminente a desatenção. Por este motivo, a PHDA é mais frequentemente identificada durante os anos de escola primária, quando a desatenção se torna óbvia e prejudicial (American Psychiatric Association, 2013).

#### **1.4. Obstáculos no diagnóstico da PHDA**

O diagnóstico da PHDA é um assunto controverso que ao longo do tempo tem sido alvo de debate. Muitos estudos sugerem que há um excesso de diagnósticos desta perturbação e, conseqüentemente, um excesso de tratamentos desnecessários. Uma meta-análise de 2015 em que foram analisados 175 estudos de prevalência de PHDA publicados num espaço de 36 anos sugeriu uma curiosa relação entre as alterações nos critérios do DSM e o aumento do número de diagnósticos ao longo do tempo. De facto, foram notórias as diferenças de prevalência de PHDA, sendo mais baixa em estudos baseados nos critérios DSM-III. É possível que a inclusão dos subtipos no DSM-IV tenha contribuído para um aumento dos diagnósticos. No entanto, apesar de existir um aumento de prevalência nos últimos anos, este não se revelou estatisticamente significativo (Thomas, Sanders, Doust, Beller & Glasziou, 2015).

Por outro lado, muitos psiquiatras e pediatras acreditam que esta é uma perturbação subdiagnosticada, por uma variedade de razões. Muitos aspetos intrínsecos da criança como o sexo, idade, raça, condição socioeconómica e severidade dos sintomas podem contribuir para uma falha de diagnóstico ou para que este seja mais tardio. Outras razões para esta falha estão relacionadas com outros fatores como os próprios pais da criança, que por múltiplas razões falham em reconhecer os sintomas ou não os referem ao médico; o sistema de saúde, pois em muitos países o acesso a especialidades de saúde mental é limitado ou os educadores na escola, que têm um papel muito importante no diagnóstico e frequentemente é-lhes solicitado um relatório, mas muitas vezes são encontradas discrepâncias que interferem no diagnóstico correto (Hamed, Kauer & Stevens, 2015).

## **2. Tratamento**

Nos indivíduos com PHDA verifica-se muitas vezes substancial comprometimento funcional em contexto académico, familiar e social, tendo um notório impacto negativo na qualidade de vida. O tratamento da PHDA toma assim muita importância a vários níveis. Os fármacos estimulantes metilfenidato e anfetaminas, assim como os não estimulantes atomoxetina, clonidina e guanfacina têm sido extensivamente utilizados no tratamento da PHDA e todos têm efeitos neuroquímicos similares. Estes compostos atuam aumentando a concentração sináptica de monoaminas, nomeadamente de noradrenalina e dopamina, apesar de que com diferentes seletividades e diferentes mecanismos moleculares. Desta forma, contrariam os efeitos neuroquímicos que ocorrem na PHDA, levando a uma melhoria dos sintomas.

Além do tratamento farmacológico começam também a surgir várias alternativas não farmacológicas, que também serão abordadas.

### **2.1.Guidelines**

Existem atualmente várias guidelines específicas para o tratamento da PHDA. Embora a validade de uma guideline clínica se altere ao longo do tempo, estas são úteis para mais facilmente gerir o tratamento de uma doença. Dentro das guidelines mais relevantes, atualmente existem duas britânicas - as desenvolvidas pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e pela Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); guideline europeia da European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) e duas guidelines americanas – da American Academy of Pediatrics (AAP) e da American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP).

A maioria das guidelines recomenda uma abordagem gradual no que se refere ao tratamento, começando com intervenções não farmacológicas e passando mais tarde a tratamentos farmacológicos nos casos que o requerem. No entanto há uma diferença significativa entre as guidelines americanas e as restantes. Esta diferença assenta na abordagem terapêutica das orientações americanas em dois casos específicos – estas não excluem a possibilidade de introduzir tratamento farmacológico em crianças de idade pré-escolar e naquelas com apenas sintomas moderados de PHDA. Esta prática não é recomendada a nível europeu, onde é utilizada uma abordagem gradual (Thapar & Cooper, 2016).

Serão aqui apresentadas as recomendações referentes ao diagnóstico, avaliação e tratamento da PHDA em crianças e adolescentes da American Academy of Pediatrics, cujas guidelines são as mais recentes (American Academy of Pediatrics, 2011).

1. O médico deve iniciar a avaliação de PHDA em qualquer criança dos 4 aos 18 anos de idade que apresente problemas académicos ou comportamentais e sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade.
2. Para fazer um diagnóstico de PHDA, o médico deve determinar se os sintomas vão de encontro aos critérios do DSM. Deverão também ser eliminadas quaisquer outras causas alternativas.
3. Durante a avaliação da criança, deverão ser despistadas outras condições que poderão co-existir com a PHDA, incluindo distúrbios emocionais, comportamentais, de desenvolvimento ou mesmo outros distúrbios de neurodesenvolvimento, ou também físicos.
4. O médico deverá reconhecer a PHDA como uma perturbação crónica e, portanto, reconhecer que a criança necessita de cuidados especiais de saúde.
5. As recomendações para o tratamento de crianças com PHDA variam de acordo com a idade:

*Crianças em idade pré-escolar (4-5 anos).* Deve ser prescrita terapia comportamental com boas evidências de eficácia como 1ª linha de tratamento. Poderá ser prescrito metilfenidato se a terapia comportamental não demonstrar melhorias significativas, em casos que a perturbação seja moderada-severa.

*Crianças em idade escolar (6-11 anos).* Deverá ser prescrita medicação aprovada pela FDA para a PHDA e/ou terapia comportamental, de preferência ambos.

*Adolescentes (12-18 anos).* Deverá ser prescrita medicação aprovada pela FDA para a PHDA com o consentimento do adolescente e poderá ser prescrita terapia comportamental, de preferência ambos.

6. O médico deverá proceder à titulação das doses de medicação para atingir a eficácia máxima com o mínimo de efeitos adversos.

Estas guidelines constituem os passos seguidos pela generalidade dos médicos prescritores e são lógicas e coerentes. No entanto, em relação às crianças em idade pré-escolar, é curiosa a recomendação de metilfenidato, uma vez que nenhuma formulação

de metilfenidato atualmente disponível no mercado está aprovada para utilização em crianças de idade inferior a 6 anos, tendo um uso *off-label* nesta faixa etária. Aliás, atualmente, o único fármaco aprovado para o tratamento da PHDA a partir dos 3 anos de idade é uma formulação de anfetamina racémica, Evekeo. A própria AAP reconhece este facto e justifica-o com a falta de evidências que comprovem a segurança e eficácia da anfetamina (American Academy of Pediatrics, 2011).

## **2.2.Tratamento farmacológico**

Os fármacos estimulantes do SNC metilfenidato e anfetaminas estão aprovados pela FDA para o tratamento da PHDA em crianças e adolescentes e são considerados os agentes de primeira linha de tratamento. São a medicação de escolha há mais de 60 anos, sendo que até 80% das crianças com PHDA respondem bem a este tipo de medicação. Têm efeitos clínicos semelhantes, no entanto, do ponto de vista farmacodinâmico e farmacocinético diferem bastante. No geral, o seu perfil de efeitos adversos é quase sobreponível. Atualmente não existem evidências de uma vantagem significativa do uso de metilfenidato sobre as anfetaminas ou vice-versa. Portanto, a escolha do estimulante depende apenas da decisão do médico responsável pela prescrição e das preferências da família da criança. A seleção do estimulante depende grandemente da duração de ação desejada, formulação e custo (Briars & Todd, 2016).

Os fármacos não estimulantes não são habitualmente considerados fármacos de primeira linha no tratamento da PHDA pois a sua eficácia é significativamente inferior à dos estimulantes. A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptção da noradrenalina e há evidência da sua eficácia no tratamento da PHDA especificamente no caso de crianças com co-morbilidades como ansiedade ou perturbações de desenvolvimento. Os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos guanfacina e clonidina são agentes habitualmente utilizados como anti-hipertensores e que têm vindo a ser utilizados *off-label* em crianças com PHDA. A guanfacina poderá ser particularmente interessante no tratamento de crianças com distúrbios de tiques comórbidos. O bupropiom e modafinil são fármacos não estimulantes ainda não aprovados pela FDA para o tratamento da PHDA em crianças, mas estudos recentes têm mostrado eficácia promissora (Vaughan, March & Kratochvil, 2012).

### **2.3. Tratamento não farmacológico**

As intervenções não farmacológicas têm sido extensivamente investigadas ao longo do tempo. Um dos mais relevantes e antigos estudos feitos nesse sentido é o conhecido Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) em que se comparou, a longo termo (14 meses), o impacto de 4 estratégias terapêuticas diferentes. 579 crianças foram randomizadas para 4 grupos – a) medicação; b) terapia comportamental; c) combinação das duas formas de tratamento (multimodal) e d) *community care* (não receberam nenhum tratamento, tendo acesso apenas a recursos de saúde mental disponíveis na comunidade). As descobertas iniciais do MTA relataram que todos os grupos mostraram melhorias ao fim dos 14 meses. No entanto, foi notória uma superioridade em eficácia da farmacoterapia em relação à terapia comportamental isolada. Em relação à terapêutica multimodal, não se revelaram significativas as diferenças entre este grupo e o grupo que recebeu apenas medicação (The MTA Cooperative Group, 1999).

Apesar destes relatos, são muitos os autores que desde então têm vindo a publicar resultados que descrevem vários benefícios de diversas abordagens não farmacológicas. Atualmente, o tratamento não farmacológico da PHDA pode ser grosseiramente dividido em duas vertentes: psicológica e dietética.

A vertente psicológica pode ser dividida em três domínios – terapia comportamental, treino cognitivo e neurofeedback.

#### **Terapia comportamental**

A terapia comportamental, estudada no MTA, incluiu sessões de treino parental, tratamento direcionado às crianças e intervenções escolares. Como já referido, as crianças que receberam apenas terapia comportamental não apresentaram benefícios clínicos em relação às que receberam medicação. No entanto, num *follow-up* 8 anos após a primeira investigação (Molina et al., 2011), os autores concluíram que é possível que não tenham sido identificados e monitorizados os *outcomes* mais relevantes. Isto é, poderiam ter sido analisados os benefícios funcionais (atividades da vida diária, relações pessoais e desempenho académico) ao invés de benefícios clínicos com base nos critérios do DSM. Assim, continua a existir bastante discussão em torno do tema da terapia comportamental e por esta razão as orientações das várias guidelines em relação a este tema divergem bastante.

### **Treino cognitivo**

A utilização do treino cognitivo na PHDA tem como premissa o fato das *networks* cerebrais envolvidas na PHDA poderem ser reforçadas, melhorando assim os processos cognitivos associados, isto através de exposição controlada a informação durante o processamento de tarefas. Desta forma, o treino cognitivo aparenta ter elevado potencial para melhoria de vários sintomas da PHDA. No entanto, atualmente as evidências em relação à eficácia deste tipo de terapêutica são limitadas (Stevenson & Stringaris, 2015).

### ***Neurofeedback***

O *neurofeedback* é uma intervenção neurocognitiva não invasiva baseada na monitorização da atividade cerebral através de eletroencefalografia (EEG). Esta técnica tem como objetivo atingir auto-controlo sobre aspetos específicos das ondas cerebrais através de *feedback* em tempo real, isto é, ondas cerebrais desejáveis são reforçadas positivamente, associando estímulos positivos. Uma meta-análise recente (Micoulaud-Franchi et al., 2014) revelou que de facto o neurofeedback parece melhorar os sintomas da PHDA, sublinhando a melhoria observada nos sintomas do domínio da desatenção.

Por outro lado, existem também alguns domínios dietéticos – de referir, por exemplo, dietas restritivas, eliminação de corantes artificiais e suplementação com ácidos gordos livres.

### **Dietas restritivas/de eliminação de alimentos**

A dieta restritiva é construída individualmente e consiste em manter apenas alimentos hipoalergénicos na dieta. O objetivo é eliminar quaisquer potenciais alérgenos que ocorram naturalmente nos alimentos (ovos, trigo, laticínios, soja) ou ingredientes artificiais que possam ter propriedades alergénicas ou até mesmo tóxicas (corantes e aromas alimentares artificiais, adoçantes artificiais, conservantes, intensificadores de sabor como o glutamato monossódico) (Nigg & Holton, 2014). A lógica deste tipo de dieta baseia-se na possibilidade da PHDA poder ser desencadeada por alguns alimentos, isto é, que alguns alimentos provoquem reações de hipersensibilidade.

As dietas restritivas variam no seu conteúdo, mas existem principalmente sob três formas. A dieta de exclusão de um único alimento exclui apenas um alimento suspeito, como o ovo por exemplo. A dieta de exclusão de múltiplos alimentos elimina os alérgenos alimentares mais comuns: lactose, soja, trigo, ovos, amendoins e marisco. Por fim, a dieta oligoantigénica restringe a dieta da criança a apenas alguns alimentos menos comumente consumidos, com baixo potencial alérgico, como: carne de cordeiro/veado, quinoa/arroz e pêra (Nigg & Holton, 2014).

Existem outras dietas de eliminação específicas, como a dieta *gluten-free* e a dieta Feingold. A dieta *gluten-free* é atualmente a única dieta com sucesso nos pacientes celíacos e tem também vindo a ser utilizada para tratar a sensibilidade ao glúten não celíaca. Nesta dieta são eliminados quaisquer itens que contenham esta proteína, tais como os grãos trigo, centeio e cevada mas também alguns aditivos alimentares que a contém. A dieta Feingold, por sua vez, elimina corantes e certos conservantes e também alimentos que contenham salicilatos naturalmente (Nigg & Holton, 2014).

Um estudo de 2011, em que foram analisadas 50 crianças com PHDA, revelou um efeito benéfico significativo da dieta restritiva: 64% das crianças responderam bem à dieta, apresentando melhoria dos sintomas da PHDA. A reintrodução dos alimentos eliminados durante a dieta nestas crianças levou a um significativo aumento dos sintomas (Pelsser et al., 2011).

### **Suplementação com ácidos gordos**

Existem relatos de que se encontram baixos níveis de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) nas crianças com PHDA, estando já postulados diversos mecanismos através dos quais tal possa ocorrer. Em relação à suplementação com ácidos gordos, os seus benefícios na PHDA não estão até hoje claramente demonstrados. Em quase todos os casos em que esta suplementação foi estudada, também era requerida medicação para se observarem efeitos benéficos (Millichap & Yee, 2012).

Numa recente revisão foram conduzidas diversas meta-análises para averiguar qual a eficácia destas medidas não farmacológicas na PHDA (Sonuga-Barke et al., 2013). De acordo com os resultados, a suplementação com ácidos gordos e a exclusão de corantes alimentares artificiais parecem ter efeitos benéficos sobre os sintomas PHDA. Em relação à terapia comportamental, existem evidências do seu benefício, mas estão limitadas a

estudos em que a metodologia não foi cega. Da mesma forma, embora também existam evidências positivas em relação ao neurofeedback, treino cognitivo e dietas de restrição, são necessárias avaliações cegas para suportar a sua inclusão nas guidelines de tratamento da PHDA.

Assim, muitos destes métodos estão a ser explorados há relativamente pouco tempo e as evidências até hoje publicadas divergem muito, sendo ainda muito cedo para tirar quaisquer conclusões definitivas sobre a validade e vantagens destes métodos de tratamento.

## PARTE III – ANFETAMINAS NO TRATAMENTO DA PHDA EM CRIANÇAS

### 3. Anfetaminas

#### 3.1. Breve história das anfetaminas

As anfetaminas compreendem uma classe de diversos compostos químicos estimulantes do SNC. A anfetamina racêmica foi descoberta em 1910 e posteriormente colocada no mercado em 1935 como tratamento para uma série de condições como narcolepsia, depressão menor e Parkinsonismo pós-encefálico. Sendo uma molécula com um centro quiral, a anfetamina existe em duas formas óticamente ativas – os enantiómeros dexanfetamina e levanfetamina. A síntese e comercialização de dexanfetamina, que mostrava ser o enantiómero mais potente, começou em 1937 e na altura a sua venda sem restrições levou a uma utilização muito disseminada desta substância. As suas reconhecidas propriedades de aumento do desempenho cognitivo eram aliantes entre estudantes, académicos e outros profissionais que procuravam melhorar a sua concentração e *performance* intelectual. Está até documentado o uso de anfetaminas como “pílulas de energia” pelas forças militares americanas e britânicas na Segunda Guerra Mundial, estimando-se que mais de 150 milhões de comprimidos tenham sido fornecidos para este fim (Heal, Smith, Gosden & Nutt, 2013).

Foi em 1937 que foram reportados os efeitos benéficos de anfetaminas em crianças com problemas comportamentais. O psiquiatra Charles Bradley administrou anfetamina a um grupo de crianças num hospital neuropsiquiátrico pediátrico, numa tentativa de aliviar cefaleias. No entanto, Bradley notou um inesperado efeito no comportamento dessas crianças – melhoria do desempenho escolar, interações sociais e respostas emocionais.

No seguimento da observação destes efeitos, Bradley conduziu o primeiro estudo utilizando anfetaminas em 1937, em 30 crianças dos 5 aos 14 anos. Estas crianças apresentavam diversos problemas comportamentais e outros problemas médicos. Professores e enfermeiros observaram o comportamento das crianças uma semana antes da toma da medicação, na semana da toma de medicação e também uma semana depois. Bradley reportou que a mudança mais notável ocorreu a nível da realização das atividades escolares, com 14 crianças a responderem ao tratamento “de uma forma espetacular” (Baumeister, Henderson, Pow, & Advokat, 2012).

Embora os seus estudos tenham sido ignorados por mais de 25 anos no ramo da psiquiatria pediátrica, estes foram sem dúvida muito influentes no conhecimento que existe atualmente das anfetaminas e dos seus usos clínicos (Strohl, 2011). Atualmente as anfetaminas são utilizadas com fins terapêuticos na PHDA, narcolepsia e obesidade exógena.

### 3.2. Caracterização química das anfetaminas

As anfetaminas são definidas quimicamente como contendo 4 elementos: (1) um anel aromático fenil ligado a (2) uma amina primária por (3) uma cadeia de dois átomos de carbono e (4) um grupo metil no carbono 1 da cadeia (Fleckenstein, Volz, Riddle, Gibb & Hanson, 2007). Conhecem-se muitos compostos que cumprem estes critérios e, além disso, os seus alvos (os transportadores monoaminérgicos) parecem ser bastante flexíveis no reconhecimento destas estruturas - a metanfetamina, por exemplo, viola a regra da amina primária mas ainda assim tem ação sobre os transportadores. É, portanto, difícil definir quimicamente este diverso grupo de compostos (Sitte & Freissmuth, 2015). Na figura 1 pode-se observar a estrutura dos enantiómeros da anfetamina e também a as diferenças em relação à metanfetamina. De notar a sua semelhança com os neurotransmissores noradrenalina e dopamina

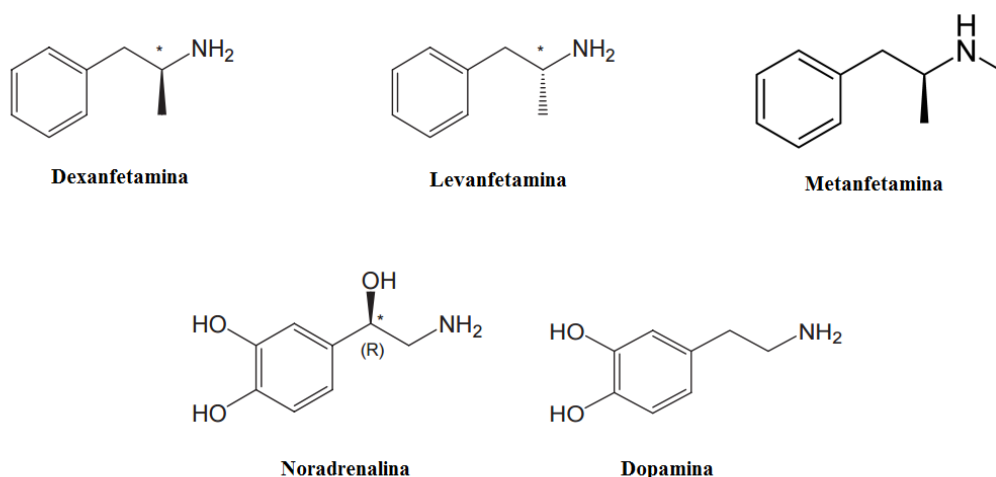


Figura 1 - Estrutura química de algumas anfetaminas utilizadas com fins terapêuticos - dexanfetamina, levanfetamina e metanfetamina - e as monoaminas noradrenalina e dopamina.

### 3.3. Mecanismo de ação das anfetaminas

Existem atualmente inúmeras evidências de que as anfetaminas promovem o efeito de libertação de monoaminas atuando a nível dos transportadores membranares e vesiculares dos neurotransmissores monoaminérgicos. Os principais alvos são os transportadores da dopamina, noradrenalina e serotonina, embora cada composto tenha afinidade diferente para cada neurotransmissor. Os 4 principais mecanismos de ação das anfetaminas são: (1) inibição do *reuptake* de monoaminas a nível da sinapse, (2) libertação de monoaminas das vesículas sinápticas, (3) promoção do transporte das monoaminas do neurónio para a fenda sináptica e (4) inibição da MAO.

**Inibição do *reuptake*.** As anfetaminas são transportadas ativamente para o interior do neurónio pré sináptico através dos transportadores membranares das monoaminas (Heal et al., 2013). Tal acontece pois as anfetaminas não atuam apenas como inibidores competitivos das monoaminas mas funcionam também como substrato destes transportadores (Zaczek, Culp, & De Souza, 1991). Desta forma inibem o *reuptake* das monoaminas, aumentando a sua concentração a nível sináptico.

**Libertação de monoaminas das vesículas sinápticas.** Além do *pool* citosólico de monoaminas no terminal pré-sináptico existe também um *pool* vesicular. Estas vesículas armazenam monoaminas para libertação quando estimuladas por um potencial de ação. O transporte das monoaminas do *pool* citosólico para as vesículas dá-se pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) e, uma vez que as anfetaminas também têm afinidade para este transportador, estas previnem a translocação de monoaminas para o interior das vesículas, aumentando o seu *pool* citosólico (Heal et al., 2013).

**Promoção do transporte das monoaminas do neurónio para a fenda sináptica.** A função normal dos transportadores membranares das monoaminas é simplesmente fazer o *reuptake* destes neurotransmissores, transportando-os da fenda sináptica para o interior do neurónio pré-sináptico. Ora, quanto mais moléculas de anfetaminas entrarem para o neurónio pré sináptico, mais monoaminas são deslocadas do *pool* citosólico. Como as anfetaminas bloqueiam simultaneamente a sua entrada para as vesículas para serem armazenadas, o resultado é uma inversão da direção dos transportadores membranares, de modo a transportar monoaminas para a sinapse (Heal et al., 2013). Este processo é chamado de transporte reverso (Robertson, Matthies & Galli, 2009).

**Inibição da MAO.** Outra das formas como as anfetaminas atuam para aumentar a quantidade disponível de monoaminas é através da inibição da enzima monoamina oxidase (MAO) – mediadora chave no catabolismo das monoaminas. As anfetaminas atuam como inibidores competitivos destas enzimas e, apesar de tal acontecer com uma potência relativamente fraca, não deve ser descartado o seu contributo no espetro geral da ação das anfetaminas (Sulzer, Sonders, Poulsen & Galli, 2005).

#### **4. Anfetaminas como opções farmacoterapêuticas em crianças com PHDA**

##### **4.1. Formulações disponíveis**

Atualmente as anfetaminas utilizadas com fins terapêuticos incluem composições de mistura de sais de anfetamina; anfetamina; dexanfetamina; sais de metanfetamina e, mais recentemente, lisdexanfetamina, um pró-fármaco da dexanfetamina. Desde o início da comercialização de anfetaminas, inúmeras formulações foram aprovadas pela FDA e muitas também foram retiradas do mercado ao longo dos anos. Na tabela 3 estão listadas todas as formulações atualmente comercializadas.

Tabela 3 - Anfetaminas aprovadas pela FDA e atualmente comercializadas para o tratamento da PHDA em crianças (Obtido de Food and Drug Administration, s.d.).

<b>Princípio ativo</b>	<b>Nomes comerciais</b>	<b>Companhia</b>	<b>Data de aprovação original</b>
Sais de metanfetamina	Desoxyn	Recordati Rare Diseases	31 Dezembro 1943
Dexanfetamina	Dexedrine	Amedra Pharmaceuticals	8 Fevereiro 1976
Mistura de sais de Anfetamina	Adderall XR	Shire	11 Outubro 2001
Lisdexanfetamina	Vyvanse	Shire	23 Fevereiro 2007
Anfetamina	Evekeo	Arbor Pharmaceuticals	9 Agosto 2012
	Dyanavel XR	Tris Pharma, Inc.	19 Outubro 2015
	Adzenys XR-ODT	Neos Therapeutics	28 Janeiro 2016

Estão disponíveis formulações de liberação imediata e liberação prolongada, nas formas de comprimido, cápsula ou suspensão oral. Com a enorme variedade de formulações de anfetaminas, o tratamento pode ser facilmente adaptado às necessidades de cada criança. As formulações de liberação imediata, por terem que ser administradas mais que uma vez ao dia, sendo necessário fazê-lo durante o horário escolar, estão associadas a problemas de adesão à terapêutica. Daí, houve uma necessidade de desenvolver as formulações de liberação prolongada. No entanto, se uma criança precisar de ajuda apenas durante o horário da escola, poderá ser preferível uma formulação com duração de ação mais curta, apenas para cobrir esse período. As formulações de liberação prolongada deverão ser consideradas quando a criança necessita da medicação para as atividades após a escola, como no trabalho de casa (Briars & Todd, 2016). Na tabela 4 são apresentadas todas as formulações de anfetaminas atualmente disponíveis no mercado em conjunto com as suas principais características farmacocinéticas e informações relativas à dosagem. De notar que as informações apresentadas aplicam-se apenas a crianças ( $\leq 17$  anos). De uma forma geral, as crianças metabolizam as anfetaminas de uma forma mais rápida que os adultos, nos quais os efeitos são mais prolongados e as doses administradas são mais baixas.

Tabela 4 - Principais características farmacocinéticas e informações relativas à dosagem das formulações de anfetaminas atualmente aprovadas pela FDA.

Apresentação	Dosagem	Idade	Tmax (h)	Duração de efeito (h)	Dose inicial (mg)	Frequência	Dose máxima diária (mg)	Fonte
<b>Adderall XR</b> Cápsula; Libertação prolongada	5; 10; 15; 20; 25 e 30 mg	≥ 6 anos	7	10	5 ou 10	q.d	30	(Shire US Inc, 2015a)
<b>Adzenys XR-ODT</b> Comprimido; Libertação prolongada	3,1; 6,3; 9,4; 12,5; 15,7 e 18,8 mg	≥ 6 anos	5	9-10	6,3	q.d	18,8 (6- 12 anos) 12,5 (13- 17 anos)	(Neos Therapeutics, 2016)
<b>Dyanavel XR</b> Suspensão oral; Libertação prolongada	2,5 mg/mL	≥ 6 anos	4	13-15	2,5 ou 5	q.d	20	(Tris Pharma, 2015)
<b>Evekeo</b> Comprimido; Libertação intermédia	5 e 10 mg	≥ 3 anos	3	10-11	2,5 (3-5 anos)	q.d	40	(Arbor Pharmaceuticals, LLC, 2015)
					5 (≥ 6 anos)	q.d - b.i.d		
<b>Dexdrine</b> Cápsulas; Libertação prolongada	5, 10 e 15 mg	≥ 6 anos	8	12	5	q.d - b.i.d	40	(Amedra Pharmaceuticals LLC, 2013)
<b>Desoxyn</b> Comprimido	5 mg	≥ 6 anos	-	-	5	q.d - b.i.d	25	(Ovation Pharmaceuticals, Inc., 2005)
<b>Vyvanse</b> Cápsula; Libertação prolongada (pró-fármaco)	10; 20; 30; 40; 50; 60 e 70 mg	≥ 6 anos	3,5	10-12	30	q.d	70	(Shire US Inc, 2015b)

## 5. Eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento da PHDA em crianças

### 5.1. Eficácia das anfetaminas no controlo de sintomas da PHDA

Numa recente revisão que envolveu 23 ensaios clínicos randomizados controlados (Punja et al., 2016), foram realizadas uma série de meta-análises comparando-se em vários parâmetros as anfetaminas com placebo na população pediátrica (<18 anos) com PHDA. No total foram incluídas 2675 crianças.

Um dos parâmetros analisados diz respeito ao efeito das anfetaminas nos sintomas da PHDA, medidos através de escalas de classificação validadas. Verificou-se que as anfetaminas provocaram uma melhoria na severidade dos sintomas da PHDA de acordo com a classificação dos pais, professores, médicos e investigadores. Estes resultados estão expressos em maior detalhe na tabela 5. De notar que, tratando-se de escalas em que a melhoria dos sintomas se traduz numa redução da classificação, o tamanho de efeito menor que zero indica em que medida o tratamento foi mais eficaz que o placebo.

Tabela 5 - Efeito das anfetaminas nos sintomas da PHDA, expresso em tamanho do efeito (Adaptado de Punja et al., 2016).

Avaliador	Tamanho do efeito		
	Sintomas totais	Hiperatividade/ impulsividade	Desatenção
<b>Classificação dos pais</b>	-0,57	-0,54	-
<b>Classificação dos professores</b>	-0,55	-1,13	-1,43
<b>Classificação dos médicos</b>	-0,84	-0,75	-0,78
<b>Classificação dos investigadores</b>	-1,15	-1,46	-0,73

Para todos os 11 resultados, as anfetaminas foram superiores ao placebo na redução dos sintomas da PHDA. É importante realçar, no entanto, que a maior parte destas meta-análises envolveram apenas entre 1 a 3 estudos.

## 5.2. Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é o único pró-fármaco estimulante atualmente disponível e é indicado para o tratamento de crianças com PHDA a partir dos 6 anos de idade. A molécula de lisdexanfetamina é terapeuticamente inativa, convertendo-se, após ingestão, em l-lisina e em dexanfetamina, sendo esta última a responsável pela sua atividade. A lisdexanfetamina foi desenvolvida com o objetivo de fornecer aos doentes uma formulação de toma diária única, com extensa e consistente duração de efeito (Goodman, 2007).

Tratando-se da anfetamina mais inovadora a surgir como opção farmacoterapêutica na PHDA, é apropriado discutir a eficácia e segurança da lisdexanfetamina relativamente a outros fármaco e também relativamente a outras anfetaminas.

Numa meta-análise de 2014, Roskell e colegas (Roskell, Setyawan, Zimovetz & Hodgkins, 2014) reviram e sintetizaram evidências clínicas da eficácia da lisdexanfetamina (LDX) usando como comparadores o metilfenidato (MPH) e atomoxetina (ATX) em crianças e adolescentes. Foram utilizados dois instrumentos diferentes para avaliar a resposta ao tratamento: uma escala de classificação destinada a pais/professores (ADHD-RS) e a CGI-I (escala que fornece uma avaliação do médico). Os resultados estão expressos na tabela 6.

Tabela 6 - Eficácia da lisdexanfetamina, expressa em termos de percentagem de doentes que respondem ao tratamento com LDX e não ao fármaco de comparação (Adaptado de Roskell et al., 2014).

Comparação	% de doentes que respondem a LDX e não ao fármaco de comparação	
	ADHD-RS	CGI-I
<b>LDX vs. ATX</b>	41%	55%
<b>LDX vs. MPH</b>	22%	23%
<b>LDX vs. MPH-XR</b>	32%	61%

Assim, os autores concluíram que no tratamento da PHDA, existe uma maior probabilidade, estatisticamente significativa, de resposta ao tratamento com LDX que a

outras formulações de MPH ou ATX, independentemente da escala utilizada para avaliar a sua eficácia. Uma outra meta-análise (Stuhec, Munda, Svab & Locatelli, 2015) veio mais tarde reforçar estes resultados. Fazendo uma análise comparativa da eficácia da lisdexanfetamina, atomoxetina, metilfenidato e também bupropiom, em crianças com PHDA, foi notória a superioridade em eficácia da lisdexafetamina na redução de sintomas.

Com o objetivo de avaliar comparativamente a eficácia da LDX e de mistura de sais de anfetamina de libertação prolongada (MAS-XR), López, Scheckner e Childress (2011) conduziram um estudo em 50 crianças com PHDA em *setting* de sala de aula. Em geral a medida de eficácia primária, SKAMP (medida destinada a avaliar o comprometimento funcional do paciente), foi mais baixa para ambas, revelando que qualquer uma das duas está associada a melhoria de sintomas, comparando com placebo. Uma análise *post hoc* aos dados deste estudo indicou uma diferença estatisticamente significativa entre LDX e MAS-XR ao se analisar a probabilidade de haver “muita melhoria” nos sintomas das crianças (pontuação CGI-I=1) quando tratadas com LDX, comparando com MAS. O tratamento com LDX resultou num número significativamente maior de participantes que tiveram uma pontuação “muito melhorada” na CGI-I (tabela 7). Além disso, quando se utilizaram doses de LDX contendo quantidades de dexanfetamina equivalentes às de MAS-XR, a LDX demonstrou maior efeito na melhoria dos sintomas da PHDA, avaliados através da CGI-I.

Tabela 7 - Pontuações CGI-I no final do estudo da eficácia comparativa da LDX à de MAS-XR ou placebo, expressas em nº de crianças que melhoraram/melhoraram muito (%). (Adaptado de López, Scheckner e Childress, 2011).

	<b>Melhorou</b> (pontuação CGI-I = 2)	<b>Melhorou muito</b> (pontuação CGI-I = 1)
<b>LDX</b>	37 (74%)	16 (32%)
<b>MAS-XR</b>	36 (72%)	8 (16%)
<b>PLACEBO</b>	9 (18%)	1 (2%)

De forma a avaliar a manutenção da eficácia da LDX a longo termo, Coghill et al. (2014) conduziram um ensaio clínico randomizado em que, durante 26 semanas, 276 crianças e adolescentes com PHDA receberam LDX como tratamento. Desses, 157 terminaram esta fase do ensaio e foram então randomizados 1:1 para a sua dose ótima de LDX ou placebo, durante 6 semanas. Nesta segunda fase, significativamente menos pacientes a receber LDX preencheram os critérios de falha de tratamento (15,8%) comparando com os que receberam placebo (67,5%). Os efeitos adversos relacionados com o tratamento foram reportados em 39,7% dos pacientes a receber LDX e 25,3% dos que receberam placebo, sendo que os efeitos observados são consistentes com o de outros estimulantes já relatados na literatura. Estes dados demonstram assim a manutenção da eficácia da LDX a longo termo em crianças e adolescentes com PHDA. O rápido retorno dos sintomas dos pacientes que passaram a receber placebo na segunda fase demonstra a necessidade de tratamento contínuo.

### **5.3. Eficácia das diversas formulações**

As anfetaminas de curta duração de ação têm sido utilizadas na PHDA desde os anos 30, ainda antes do estabelecimento dos critérios de diagnóstico da PHDA. Os estudos realizados na altura em termos de eficácia e segurança destas composições são, assim, difíceis de interpretar tendo em conta o atual reconhecimento da PHDA como uma doença crónica. Existem poucos estudos de eficácia e segurança atuais que envolvam estas composições de anfetaminas. Ao invés, os estudos mais recentes têm-se focado mais nas composições de longa duração de ação.

**Composições de curta duração vs. longa duração de ação.** Num ensaio clínico duplamente cego e controlado por placebo (James et al., 2001) foi comparada a ação da mistura de sais de anfetamina (MAS), dexanfetamina de libertação imediata (DEX) e dexanfetamina de libertação prolongada (DEX-XR). Foram obtidas classificações de comportamento, medições de atividade locomotora e desempenho académico no espaço de 8 semanas. As três formulações exibiram eficácia significativa em relação ao placebo, quando dadas numa dose única de manhã. A DEX-XR, sendo uma formulação de libertação prolongada, produziu um efeito menos robusto na parte da manhã, como seria de esperar, mas durou mais 3-6 horas que os restantes, dependendo do parâmetro avaliado. Os resultados de avaliação de comportamento e atividade locomotora

apresentados pelos pais das crianças revelaram melhorias durante 12 horas após a toma única de manhã. Em relação ao desempenho acadêmico, medido 4 horas após a toma, este foi apenas robustamente aumentado com a DEX-XR. Não se observaram diferenças significativas em termos de perfil de efeitos adversos. Como tal, as formulações de libertação imediata demonstram um início de efeito mais precoce, enquanto que as de libertação prolongada mostram efeitos mais prolongados cujo impacto positivo é observável em vários parâmetros, sem diferirem a nível de efeitos adversos.

**Comparação entre composições de longa duração de ação.** Biederman et al. (2007) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da lisdexanfetamina (LDX) com placebo, tendo como referência a mistura de sais de anfetamina de libertação prolongada (MAS-XR). O ensaio incluiu 52 crianças dos 6 aos 12 anos e utilizaram-se três escalas de medida para medir a eficácia: SKAMP, PERMP (um teste matemático que avalia o desempenho) e CGI. O tratamento com LDX melhorou significativamente a pontuação em todas as escalas. A comparação entre LDX e MAS-XR revelou o aparecimento de melhoria de sintomas 2 horas após a toma de LDX e duração de efeito de 12 horas, sendo que no caso da MAS-XR os efeitos demoraram 3 horas a surgir. Os efeitos adversos observados foram semelhantes com ambos os tratamentos. Assim, a LDX apresenta um início de ação mais rápido que a MAS-XR, apesar de serem ambas formulações de longa duração de ação.

#### **5.4. Impacto na qualidade de vida**

Apesar de já estar bem estabelecido que o tratamento da PHDA, nomeadamente com anfetaminas, é essencial e muito eficaz na melhoria dos sintomas da perturbação, o tratamento tem também como objetivo, igualmente importante, a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

É conhecido que a PHDA tem um impacto significativo em múltiplos domínios da qualidade de vida das crianças e adolescentes, negativamente correlacionado com a severidade dos sintomas e quantidade de comorbilidades (Klassen, Miller & Fine, 2004). Apesar de no passado ter existido uma lacuna na literatura em relação à eficácia das anfetaminas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com PHDA, mais

recentemente, particularmente devido à reconhecida eficácia da lisdexanfetamina nos sintomas, foram realizados alguns estudos neste sentido.

Banaschewski et al. (2013) conduziram um estudo de 7 semanas em que avaliaram crianças e adolescentes (6-17 anos) com uma pontuação *baseline*  $\geq 28$  na escala ADHD-RS (Attention/Deficit Hiperactivity Disorder Rating Scale), ou seja, com sintomas, no mínimo, moderados. Para avaliar o impacto da LDX na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) foram utilizadas duas escalas: Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report Form (WFIRS-P) e Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE/PRF). A LDX provou ser mais eficaz que placebo na melhoria da QVRS em múltiplos domínios, incluindo no desempenho escolar. A manutenção de eficácia da LDX a longo termo foi também comprovada pelos mesmos autores. Após os pacientes terminarem 26 semanas de tratamento com LDX, ao serem randomizados para continuar o tratamento com LDX ou placebo, foram notórias as pontuações mais baixas no grupo que deixou a LDX para passar a receber placebo, demonstrando uma diminuição da qualidade de vida. Adicionalmente, a LDX continuou a mostrar eficácia em múltiplos domínios (Banaschewski et al., 2014).

A eficácia da LDX na melhoria da qualidade de vida foi apresentada por outros autores (Childress et al., 2014) numa outra perspetiva. Com o objetivo de avaliar a eficácia da LDX através da perceção dos próprios pacientes na melhoria da sua qualidade de vida, foi conduzido um estudo em adolescentes com duração de 52 semanas de tratamento com doses clinicamente otimizadas de LDX. Os pacientes apresentaram melhorias estatisticamente significativas na qualidade de vida. Particularmente, os pacientes com auto-perceção de má qualidade de vida a nível *baseline* apresentaram melhorias robustas em todos os domínios analisados.

Em suma, vários estudos publicados suportam a existência de um impacto positivo do tratamento da PHDA na qualidade de vida dos pacientes.

## 5.5. Perfil de efeitos adversos

### Visão geral dos efeitos adversos mais frequentes

O aumento da neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica no SNC provocada pelas anfetaminas é a razão da sua eficácia no tratamento da PHDA. No entanto, por outro lado, este mesmo efeito neuroquímico é o responsável pelos seus efeitos adversos.

Existe um conjunto de efeitos adversos que são relativamente frequentes, mas que são considerados de baixa gravidade e transitórios, sendo também facilmente manejáveis. Numa recente meta-análise muito completa (Punja et al., 2016) foram analisados os efeitos adversos mais frequentemente reportados com o uso de anfetaminas, utilizando placebo como comparação. Os resultados foram expressos em termos de risco relativo (RR). Os efeitos adversos mais comuns foram a falta de apetite, insónia/dificuldade em dormir, dor abdominal e náuseas/vómitos. Estes resultados estão expressos na tabela 8.

Tabela 8 - Risco relativo dos efeitos adversos mais comuns derivados do uso de anfetaminas em crianças e adolescentes com PHDA. São apresentados também o nº de estudos analisados para cada efeito e o nº de sujeitos em estudo. (Adaptado de Punja et al., 2016).

Efeito adverso	RR	Nº estudos	Nº sujeitos
<b>Falta de apetite</b>	6,31	11	2467
<b>Insónia/dificuldade em dormir</b>	3,8	10	2429
<b>Dor abdominal</b>	1,44	10	2155
<b>Náuseas/vómitos</b>	1,63	6	1579

Com um RR muito próximo de 1, as cefaleias (RR 0,93) e a ansiedade/nervosismo (RR 1,22) não mostraram diferenças significativas entre anfetaminas/placebo. Curiosamente, estes resultados contrariam evidências anteriores de que as cefaleias e ansiedade são efeitos adversos bastante comuns (Efron, Jarman & Barker, 1997). Uma das limitações que os autores desta meta-análise identificaram foi a duração dos estudos incluídos, com uma duração média de 28 dias. Tendo em conta a cronicidade da PHDA e o facto de a medicação utilizada ser também crónica, esta é uma grande lacuna no universo de estudos em torno da PHDA. Os autores alertaram ainda para outros problemas. Muitos estudos

reportam apenas efeitos adversos experienciados por uma certa percentagem de crianças, potencialmente ignorando outros efeitos adversos menos significativos. Além disso, muitos não são claros em relação à forma de colheita dos dados e muitos também não clarificam se foi avaliada a causalidade entre a medicação e o efeito adverso.

De seguida serão apresentados em maior detalhe alguns dos efeitos adversos mais preocupantes e que são, na maior parte, mais raros: atraso no crescimento; insónia/dificuldade em dormir; problemas cardiovasculares e risco de uso de substâncias ou uso indevido de anfetaminas.

### **Atraso no crescimento**

Existem três mecanismos que podem afetar o crescimento das crianças a tomar anfetaminas. A supressão do apetite, já aqui referida, é um fator importante, pois a baixa ingestão calórica tem um impacto negativo no crescimento (Efron, Jarman & Barker, 1997). Um segundo mecanismo implicado está relacionado com o efeito dopaminérgico das anfetaminas. A dopamina pode suprimir a secreção da hormona do crescimento e então afetar diretamente a altura das crianças. Finalmente, existe também a possibilidade dos fármacos estimulantes poderem desacelerar o crescimento da cartilagem, afetando assim o crescimento dos ossos (Faraone, Biederman, Morley & Spencer, 2008).

Poulton (2005) publicou uma revisão de estudos de crescimento em altura em crianças com PHDA tratadas com fármacos estimulantes. Em 22 estudos que envolviam crianças como sujeitos de estudo, 11 demonstraram resultados consistentes com a atenuação da altura provocada pelos fármacos estimulantes, em que dois destes documentam recuperação do crescimento após cessação do tratamento. De notar que nesta revisão não se fez distinção entre anfetaminas e metilfenidato.

Mais recentemente, Powell e colegas (Powell, Frydenberg & Thomsen, 2015) conduziram um estudo observacional com 410 crianças e adolescentes a longo prazo (entre 0,9 e 16,1 anos) em que a altura e peso foram avaliadas múltiplas vezes. Os resultados foram compatíveis com o que já teria sido reportado até esta data: o tratamento com fármacos estimulantes levou a diminuição relativa do peso e altura. Adicionalmente, os autores observaram que houve uma atenuação nessa diminuição no intervalo 12-47 meses após início do tratamento, o que indica que a longo termo este efeito poderá ser atenuado. Os autores concluíram ainda que a diminuição do peso e altura estão diretamente relacionados com a dose. Este estudo revelou-se interessante no sentido do

nº de sujeitos avaliados, duração do estudo e nº de avaliações realizadas ao longo do estudo, trazendo assim nova informação valiosa. No entanto, continua a existir uma necessidade de estudos do impacto de fármacos estimulantes no atraso de crescimento no peso e altura finais em adultos e estudos separados para metilfenidato e anfetaminas.

As guidelines europeias da EAGG (Graham et al., 2011) sugerem uma monitorização do peso, altura e IMC, assim como avaliação do apetite, a cada 6 meses. Uma recomendação para o manejo da perda de apetite será tomar a medicação após as refeições, em vez de antes. Uma outra sugestão são as *drug holidays*, algo que poderá ser útil para reduzir a interferência dos fármacos estimulantes no apetite (Martins et al., 2004) mas precisa de mais evidências científicas que o suportem, especialmente no caso particular das anfetaminas. As *drug holidays* são discutidas numa secção adiante.

### **Insónia/dificuldade em dormir**

Os problemas de sono são um efeito adverso relativamente comum da PHDA, como já visto anteriormente. No entanto, é um efeito com muito impacto na qualidade de vida e que muitas vezes leva a descontinuação do tratamento, e por estas razões será aqui discutido em maior pormenor.

A PHDA, o seu tratamento e o sono estão intimamente relacionados. Os efeitos dos fármacos estimulantes no sono são um assunto pouco consensual entre investigadores. É um facto que as anfetaminas aumentam e mantêm um estado de alerta, que pode influenciar negativamente o tempo de sono e a sua eficácia. No entanto, alguns investigadores argumentam que os estimulantes podem melhorar o sono das crianças, no sentido de que ao melhorar os sintomas da PHDA a medicação possa ter efeitos positivos no sono (Kidwell, Van Dyk, Lundahl & Nelson, 2015). Uma das explicações para a dificuldade em adormecer poderá até recair sobre um efeito *rebound* em que as crianças desenvolvem sintomas de “abstinência” quando o efeito da medicação começa a desaparecer, perto da hora de deitar. Daí, Stein, Weiss e Hlavaty (2012) sugerem que poderão existir benefícios em manter a medicação até perto do horário de sono.

Numa meta-análise recente (Kidwell et al., 2015) foram sumarizados os resultados de ensaios clínicos randomizados para determinar o efeito dos fármacos estimulantes no sono de crianças. Os autores realizaram três comparações: tempo de latência até adormecer *baseline vs.* com medicação; eficiência do sono *baseline vs.* com medicação;

tempo total de sono baseline vs. com medicação. Os resultados demonstraram que os fármacos estimulantes provocam um maior tempo de latência até adormecer. Uma variável que demonstrou afetar bastante este parâmetro é a frequência de administração do fármaco por dia. Assim, o efeito no tempo de latência é mais acentuado quando a medicação é tomada mais frequentemente durante o dia. Em relação à eficiência do sono, esta revelou-se mais pobre quando associada a fármacos estimulantes. A magnitude deste efeito sofre, no entanto, alterações de acordo com a duração de tempo em que a criança está a tomar a medicação. Verificou-se que as crianças que fazem a medicação há períodos mais longos têm este efeito negativo diminuído – o que é consistente com o raciocínio de que as crianças se adaptam à medicação e que os problemas de sono iniciais podem desvanecer (Stein, Weiss & Hlavaty, 2012). Finalmente, os autores também concluíram que os fármacos estimulantes estão associados a um tempo total de sono mais curto.

O médico prescritor deverá avaliar o sono da criança mesmo antes de iniciar a medicação para evitar assumir indevidamente os distúrbios do sono como sendo efeito da toma de fármacos estimulantes. Se realmente se desenvolverem distúrbios decorrentes da toma destes fármacos, poderão ser ajustadas as doses ou até mesmo parar a medicação. No entanto, um dos primeiros passos recomendados é a implementação da higiene do sono (Graham et al., 2011). Existem evidências que revelam que a melatonina, associada a uma boa higiene do sono, é uma alternativa eficaz para reduzir o tempo de latência até adormecer em crianças a sofrer de insónia inicial devido a fármacos estimulantes (Weiss, Wasdell, Bomben, Rea & Freeman, 2006).

### **Problemas cardiovasculares**

Sabe-se que as anfetaminas têm uma ação periférica simpaticomimética, estimulando os recetores  $\alpha$  e  $\beta$ , levando a elevação da pressão arterial e frequência cardíaca, mesmo em doses terapêuticas. No entanto, estudos de forte evidência científica realizados a curto e longo prazo já provaram que estas alterações não são significativas em crianças a tomar fármacos estimulantes. Findling e colegas (Findling et al., 2005) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo a curto prazo (4 semanas) e longo prazo (2 anos). Alterações na pressão arterial, pulsação e intervalo QT em crianças a tomar mistura de sais de anfetamina não diferiu de forma estatisticamente

significante das alterações observadas nas crianças a receber placebo. As alterações passados os 2 anos revelaram-se clinicamente insignificantes.

Existem relatos de caso e estudos de caso-controlo que associam casos de morte súbita ao uso com fármacos estimulantes do SNC em doses normais em crianças e adolescentes com anomalias cardíacas estruturais ou outros problemas cardíacos sérios. De facto, problemas cardiovasculares em crianças são uma contra-indicação para o uso de estimulantes (Shire US Inc, 2015a), mas estes estudos vieram introduzir alguma preocupação em relação à segurança dos fármacos estimulantes em crianças e jovens sem problemas cardiovasculares conhecidos.

Em junho de 2009 foi publicado um estudo na *American Journal of Psychiatry* que relacionou morte súbita ao uso de fármacos estimulantes em jovens com PHDA e foi aí que se deu a generalização da preocupação em relação a este assunto. A FDA lançou, dias depois, uma comunicação em como iria fornecer a sua perspetiva dos dados publicados. No entanto, logo nesta comunicação inicial foi sublinhada uma grande limitação deste estudo: a sua metodologia. Gould e os seus colegas (Gould et al., 2009) realizaram um estudo caso-controlo em que compararam o uso de fármacos estimulantes em 564 crianças saudáveis que morreram subitamente nos EUA com o uso de fármacos estimulantes em 564 crianças como passageiras em acidentes de viação. Do primeiro grupo, de crianças saudáveis que morreram subitamente, 10 estariam a tomar fármacos estimulantes no momento da morte. No caso das crianças que morreram em acidente de viação, apenas 2 estariam a tomar fármacos estimulantes. Assim, os autores concluíram que poderia existir uma associação entre o uso de fármacos estimulantes e morte súbita em crianças saudáveis. Ora, apesar dos estudos de caso controlo serem importantes, incluindo no contexto de notificação de efeitos adversos, estes não quantificam o risco de forma fiável. Neste estudo foram identificadas várias limitações: a recolha de dados de uso de fármacos estimulantes foi feita até 12 anos depois da ocorrência das mortes, o que poderá ter resultado em erros de relato e a baixa frequência de uso de estimulantes em ambos os grupos pode ter enviesado profundamente os resultados. Assim sendo, a FDA patrocinou em conjunto com a Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) um extenso estudo epidemiológico, que acabou por ser publicado em 2011 na *New England Journal of Medicine* (Habel et al., 2011). Neste estudo coorte integraram 1,200,438 crianças e jovens, em que se incluíram usuários de fármacos estimulantes, ex-usuários e não

usuários, como controlo. Foram estudados três graves eventos cardiovasculares: morte súbita, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os resultados do estudo não revelaram nenhuma evidência de aumento de risco de efeitos cardiovasculares graves em crianças e jovens que usam fármacos estimulantes, com uma taxa de risco de 0,75 para os atuais usuários. No entanto, os autores destacaram que um pequeno a moderado aumento do risco não poderia ser descartado devido ao limite superior do intervalo de confiança de 95%.

As guidelines europeias recomendam que os pacientes com PHDA que estejam a ser considerados para fazer este tipo de medicação devem passar por uma avaliação clínica que inclui a identificação de qualquer patologia cardíaca, história de síncope com exercício físico e história familiar de morte súbita antes dos 40 anos de idade. Devem ser medidas a frequência cardíaca e pressão arterial e esta medição deverá ser repetida a cada 3-6 meses (Graham et al., 2011).

### **Risco de uso de substâncias ou uso indevido de anfetaminas**

Existe alguma preocupação acerca da possível relação entre o uso de anfetaminas na PHDA e o aumento do risco de uso de substâncias. A perturbação de uso de substâncias é uma perturbação que consta no DSM e inclui abuso de substâncias e dependência de substâncias. Algo que já é reconhecido há alguns anos é o facto da PHDA em si estar associada a um aumento deste risco. De facto, numa meta-análise de 2011, os autores concluíram que PHDA na infância está associada a perturbações de usos de álcool e substâncias na adolescência e vida adulta (Charach, Yeung, Climans & Lillie, 2011). Existem evidências meta-analíticas que sugerem um aumento de 1,5 vezes do risco de desenvolver uma perturbação de uso de substâncias e até 3 vezes de aumento de risco de dependência de nicotina em crianças diagnosticadas com PHDA (Lee, Humphreys, Flory, Liu & Glass, 2011). No entanto, atualmente não existem evidências de que o tratamento de crianças com anfetaminas, ou fármacos estimulantes no geral, venha aumentar este risco. Pelo contrário, a terapêutica estimulante na infância, ao controlar os sintomas da PHDA, poderá estar associada com uma redução do risco deste tipo de perturbações de uso de substâncias no futuro. Uma meta-análise indicou que existe uma redução de 1,9 vezes do risco de uso de substâncias em jovens com PHDA que foram tratados com estimulantes em comparação com jovens que não receberam farmacoterapia (Wilens, Faraone, Biederman & Gunawardene, 2003).

Assim, é possível concluir que o uso de anfetaminas em crianças com PHDA, além de não estar associada ao aumento do risco de uso de substâncias, tem até um efeito benéfico ao reduzir esse risco

Um outro problema ainda dentro deste tópico é o uso indevido das anfetaminas, não consistente com orientações médicas ou legais. Numa pesquisa realizada em larga escala em pacientes com PHDA, foi revelado que 14,3% dos questionados abusam dos fármacos estimulantes de prescrição, sendo que os fármacos mais abusados foram as formulações de mistura de sais de anfetamina (Adderall e Aderall XR, 40% e 14,2% respetivamente). Os métodos de abuso mais comuns foram o esmagamento dos comprimidos para inalação (75%) ou para injeção (6,3%). A preferência pelos fármacos de libertação imediata foi notória, uma vez que 79,8% dos questionados revelou abusar deste tipo de formulação e 43,5% referem mesmo que a rapidez de ação é o seu principal critério de escolha (Bright, 2008). Tal sugere mais uma vantagem das formulações de libertação prolongada – o seu menor potencial de abuso. Além do começo de ação mais lento, a maior parte destas formulações é mais difícil de reduzir a pó para injeção ou inalação. Adicionalmente, sendo de uma única administração diária, torna mais fácil a supervisão parental, reduzindo o risco de desvio (Graham et al., 2011).

A história de abuso de substâncias na família deverá ser vista como uma contra indicação relativa para a prescrição de qualquer fármaco estimulante, especialmente de formulações de libertação imediata. No mínimo deverá ser razão para monitorizar de muito perto o uso de estimulantes pelo paciente (Graham et al., 2011). Além deste tipo de cuidados adicionais que se deverão ter em conta aquando da prescrição de fármacos estimulantes, no geral as evidências comprovam que não existe razão para preocupação no que toca ao risco de uso de substâncias ou abuso, sendo o seu uso até benéfico para prevenção dese risco.

### **5.6. *Drug holiday* – uma boa estratégia para gerir os efeitos adversos?**

A interrupção estruturada de um tratamento farmacológico, chamada de *drug holiday*, ocorre quando um paciente pára de tomar a medicação, seguindo indicações médicas, por um determinado período de tempo. A duração desta interrupção varia muito, podendo-se tratar apenas de alguns dias (ex. fim-de-semana), meses ou até anos (Graham et al., 2011).

Muito frequentemente observa-se a aplicação de *drug holidays* em relação à medicação da PHDA. Podem ser utilizadas com vários objetivos e, no contexto da PHDA,

podem ser identificadas quatro funções diferentes. Primeiramente, as *drug holidays* têm vindo a ser utilizadas para contrabalançar a eficácia diminuída após um longo período de toma de medicação, talvez por interromper o possível desenvolvimento de tolerância. Segundo, podem ser utilizadas para monitorizar se a medicação ainda é eficaz após um longo período de tratamento ou para determinar se o equilíbrio entre os efeitos adversos e os efeitos terapêuticos ainda é favorável. Em terceiro lugar, podem ser utilizadas para permitir um retorno à vida “normal”, para certas atividades em que os pacientes preferem não tomar medicação para serem “eles próprios” (sem controlo de sintomas). Finalmente, as *drug holidays* podem também ser utilizadas para controlar efeitos adversos agudos (ex. falta de apetite, problemas de sono) e reduzir os efeitos crónicos (como o atraso de crescimento, como já foi referido anteriormente) (Graham et al., 2011).

Apesar do seu potencial valor e o seu uso relativamente frequente, atualmente não existem muitas evidências científicas da eficácia de *drug holidays*. No único ensaio clínico realizado com o intuito de perceber o efeito de *drug holidays* na eficácia e tolerância da medicação (Martins et al., 2004) foi avaliado apenas o metilfenidato. No entanto, neste ensaio com duração de 28 dias, crianças com PHDA foram randomizadas para receber MPH bid 7 dias por semana ou para receber MPH nos dias de semana e placebo no fim de semana. Os sintomas e efeitos adversos foram avaliados com escalas de classificação preenchidas pelos pais e professores dos pacientes. As diferenças entre os sintomas observados nos dois grupos durante o fim de semana não se revelaram estatisticamente significantes. A omissão de MPH no fim de semana provocou uma significativa redução na severidade de insónia e uma tendência para menor interferência no apetite. Este ensaio apresentou evidências a favor das *drug holidays*, com melhoria de efeitos adversos de insónia e supressão de apetite sem redução do efeito terapêutico da medicação. No entanto, com falta de mais evidências e tendo em conta apenas os benefícios teóricos de *drug holidays*, estas não constam em recomendações de nenhuma guideline. Para muitos médicos poderá parecer uma estratégia favorável, mas existem várias incertezas em relação aos seus possíveis riscos.

### **5.7. Anfetaminas vs. metilfenidato**

Pertencendo o metilfenidato ao grupo dos fármacos estimulantes para tratamento da PHDA e sendo a alternativa mais utilizada em relação as anfetaminas, faz sentido comparar o perfil de efeitos adversos dos dois. Apesar de existirem poucos estudos comparativos entre eles, no geral estes estudos mostram perfis de efeitos adversos semelhantes entre os dois (Berman, Kuczenski, McCracken, & London, 2009). No entanto, num dos maiores estudos e mais bem desenhados conduzidos neste sentido (Efron et al., 1997), observou-se que em média a gravidade (mas não o número) de sintomas era maior no caso da dexanfetamina que no metilfenidato. Seis efeitos foram significativamente mais severos no caso da dexanfetamina: insónia, irritabilidade, propensão para chorar, ansiedade, tristeza e pesadelos. De notar que no geral, tanto o metilfenidato como a dexanfetamina foram bem tolerados pelas crianças em estudo.

No caso específico do atraso de crescimento, existem evidências de que o metilfenidato e anfetaminas não diferem em termos dos seus efeitos na altura. A única diferença observa-se no peso, onde as anfetaminas mostram ter mais efeito, apesar de ser modesto em magnitude e possivelmente sem relevância clínica (Pliszka, Matthews, Braslow & Watson, 2006).

No geral, existem poucos estudos comparativos entre diferentes fármacos estimulantes.

## **PARTE IV – CONCLUSÕES**

As anfetaminas são uma classe de fármacos com muita importância no tratamento da PHDA. Os seus efeitos neuroquímicos não são só responsáveis pelo seu efeito clínico, mas também pelo seu espectro de efeitos adversos e tendência para abuso. Assim, o estudo e conhecimento do balanço risco/benefício do uso de anfetaminas é crítico para a sua utilização clínica segura.

Um dos maiores problemas que são geralmente associados ao uso de anfetaminas é o potencial de abuso de anfetaminas e risco de uso de substâncias. Devido a esta associação que geralmente se faz, muitos pais e os profissionais de saúde ficam relutantes em considerar este tipo de fármacos em crianças. No entanto, muitos estudos a longo termo evidenciam que estes fármacos não oferecem risco acrescido para uso de substâncias, mesmo na idade adulta. Aliás, as evidências indicam que as anfetaminas têm até um efeito benéfico a este nível, uma vez que ao controlar os sintomas da PHDA podem reduzir o risco de desenvolvimento de perturbações de uso de substâncias.

Desde o início da utilização das anfetaminas da PHDA, há quase 100 anos atrás, muitas alterações ocorreram a nível das formulações disponíveis no mercado. Os maiores avanços no tratamento da PHDA com anfetaminas têm surgido no âmbito da melhoria de formulações e até desenvolvimento de pró-fármacos ao invés de investigação de mecanismos ou alvos alternativos. As novas formulações de administração única diária e de longa duração de ação vieram oferecer aos pacientes melhor cobertura terapêutica e ao mesmo tempo reduziram o risco de desvio e abuso. Estudos comparativos entre formulações de curta e longa duração de ação permitem aos médicos prescritores escolher facilmente qual a melhor opção para cada criança, otimizando o tratamento de acordo com as suas necessidades individuais.

Uma vertente do tratamento da PHDA que deveria ser melhor explorada assenta nas abordagens não farmacológicas. Existem inúmeras terapias possivelmente promissoras e utilizadas por muitos com benefícios clínicos evidentes, mas que têm necessidade de evidências científicas válidas para serem reconhecidas como tratamento alternativo da PHDA. As abordagens não farmacológicas tomam especial importância numa era em que cada vez mais os pais se preocupam com o tipo de medicação a que sujeitam os seus filhos e muitos optam por uma abordagem mais natural. Os estudos

futuros neste âmbito deverão focar-se numa gama mais ampla de fatores relacionados com a criança, pais e familiares, avaliando, além de resultados clínicos, também resultados funcionais e com impacto na qualidade de vida, fatores estes em que as abordagens não farmacológicas aparentam ser especialmente eficazes.

Um tema recorrente neste trabalho foi a falta de evidências científicas específicas para as anfetaminas. Muitos estudos analisam em conjunto vários fármacos estimulantes, não diferenciando os resultados entre eles. Este deve ser um fator a ter em conta no futuro, pois as análises comparativas são importantes no sentido de estabelecer quais os benefícios clínicos e efeitos adversos que diferem entre cada fármaco. Estas diferenças existem e são relevantes na perspetiva de poder otimizar o tratamento para cada criança individualmente.

Não obstante, a eficácia e segurança das formulações de anfetaminas para o tratamento da PHDA foram bem demonstradas em ensaios clínicos e meta-análises, com as composições de longa duração de ação sendo particularmente bem estudadas e tendo, em alguns casos, vantagem sobre as composições de curta duração de ação.

Em suma, apesar do equívoco comum a respeito da segurança das anfetaminas, particularmente em crianças, as evidências científicas e clínicas apontam para um perfil risco-benefício favorável. Assim, até que sejam descobertos novos fármacos tão potentes como os fármacos estimulantes, mas que apresentem maior segurança e menor potencial de abuso, os fármacos estimulantes e particularmente as anfetaminas continuarão a ser a classe de fármacos mais relevante no tratamento da PHDA em crianças.

## BIBLIOGRAFIA

- Amedra Pharmaceuticals LLC. (2013). *Dexedrine full prescribing information*. Obtido em 17 de Setembro de 2016, de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/017078s048lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/017078s048lbl.pdf)
- American Academy of Pediatrics. (2011). ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 128(5). doi:10.1542/peds.2011-2654
- American Psychiatric Association. (2013). Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção. Em A. P. Association, *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais: DSM-5*.
- American Psychiatric Association. (2015). *What is ADHD?* Obtido em 5 de Maio de 2016, de [www.psychiatry.com](http://www.psychiatry.com): <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>
- Arbor Pharmaceuticals, LLC. (2015). *Evekeo HCP information*. Obtido de <https://www.evekeo.com/pdfs/evekeo-pi.pdf>
- Arnsten, A. F. T e Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356-367. doi:10.1016/j.jaac.2012.01.008
- Banaschewski, T., Johnson, M., Lecendreux, M., Zuddas, A., Adeyi, B., Hodgkins, P., ... Coghill, D.R. (2014). Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 28(12), 1191–1120. doi:10.1007/s40263-014-0193-z
- Banaschewski, T., Soutullo, C., Lecendreux, M., Johnson, M., Zuddas, A., Hodgkins, P., ... Coghill, D. (2013). Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 27(10), 829–840. doi:10.1007/s40263-013-0095-5

- Baumeister, A.A., Henderson, K., Pow, J.L., Advokat, C. (2012). The early history of the neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the History of the Neurosciences*, 21(3), 263–279. doi:10.1080/0964704X.2011.595649
- Berman, S.M., Kuczenski, R., McCracken, J.T. e London, E.D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123-142. doi:10.1038/mp.2008.90
- Biederman J., Boellner S.W., Childress A., Lopez F.A., Krishnan S. e Zhang Y. (2007). Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biological Psychiatry*, 62(9), 970-6. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.015
- Biederman, J., Newcorn, J. e Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 148(5), 564-77.
- Briars, L. e Todd, T. (2016). A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(3), 192–206. doi:10.5863/1551-6776-21.3.192
- Bright, G.M. (2008). Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: results from a large-scale community survey. *The Medscape Journal of Medicine*, 10(5), 111.
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T. e Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(1), 9-21. doi:10.1016/j.jaac.2010.09.019
- Childress, A.C., Cutler, A.J., Saylor, K., Gasior, M., Hamdani, M., Ferreira-Cornwell, M.C. e Findling, R.L. (2014). Participant-perceived quality of life in a long-term, open-label trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(4), 210–217. doi:10.1089/cap.2013.0077

- Coghill, D.R., Banaschewski, T., Lecendreux, M., Johnson, M., Zuddas, A., Anderson, C.S., ... Squires, L.A. (2014). Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(6), 647-657. doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
- Efron, D., Jarman, F. e Barker, M. (1997). Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*, 100(4), 662-666.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A. e Sklar, P. (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024
- Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P. e Spencer, T.J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(9), 994-1009. doi:10.1097/CHI.ObO13e31817eOea7
- Findling, R.L., Biederman, J., Wilens, T.E., Spencer, T.J., McGough, J.J, Lopez, F.A. e Tulloch, S.J. (2005). Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *The Journal of Pediatrics*, 147(3), 348–354. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.014
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W. e Hanson, G. R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681-698.
- Food and Drug Administration . (s.d.). *Drugs@FDA*. Obtido em 10 de Setembro de 2016, de: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Goodman, D.W. (2007). Lisdexamfetamine dimesylate: the first prodrug stimulant. *Psychiatry*, 4(8), 39–45.

- Gould, M.S., Walsh, B.T., Munfakh, J.L., Kleinman, M., Duan, N., Olfson, M., Greenhill, L. e Cooper T. (2009). Sudden Death and Use of Stimulant Medications in Youths. *The American Journal of Psychiatry*, 166(9), 992-1001. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040472
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., ... Simonoff, E. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(1), 17–37. doi:10.1007/s00787-010-0140-6
- Habel, L., Cooper, W., Sox, C., Chan, K., Fireman, B., Arbogast, P., ... Selby, J. (2011). Attention deficit hyperactivity disorder medications and risk of serious cardiovascular disease in children and youth. *The Journal of the American Medical Association*, 306(24), 2673–2683. doi:10.1001/jama.2011.1830
- Hamed, A. M., Kauer, A. J. e Stevens, H. E. (2015). Why the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder matters. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 1-11.
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J. e Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 27(6), 479-496.
- James, R. S., Sharp, W.S., Bastain, T.M., Lee, P.P., Walter, J.M., Czarnolewski, M. e Castellanos, F.X. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(11), 1268-76. doi:10.1097/00004583-200111000-00006
- Jensen, C.M., Steinhausen, H.C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7(1), 27-38. doi:10.1007/s12402-014-0142-1
- Kidwell, K.M., Van Dyk, T.R., Lundahl, A., Nelson, T.D. (2015). Stimulant medications and sleep for youth with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics*, 136, 2015-1708. doi:10.1542/peds.2015-1708

- Klassen, A.F., Miller, A. e Fine, S. (2004). Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *114*(5), e541-547. doi:0.1542/peds.2004-0844
- Lange, K.W., Reichl, S., Lange, K.M., Tucha, L. e Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *2*(4), 241–255. doi:10.1007/s12402-010-0045-8
- Lee, S.S., Humphreys, K.L., Flory, K., Liu, R. e Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/Dependence: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *31*(3), 328–341. doi:10.1016/j.cpr.2011.01.006
- López, F.A., Scheckner, B. e Childress, A.C. (2011). Physician perception of clinical improvement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a post hoc comparison of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in a crossover analog classroom study. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *7*, 267–273. doi:10.2147/NDT.S17002
- Martins, S., Tramontina, S., Polanczyk, G., Eizirik, M., Swanson, J.M., Rohde, L.A. (2004). Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *14*(2), 195–205. doi:10.1089/1044546041649066
- Matthews, M., Nigg, J.T. e Fair, D.A. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *16*, 235-266. doi:10.1007/7854\_2013\_249
- Micoulaud-Franchi, J., Geoffroy, P.A., Fond, G., Lopez, R., Bioulac, S. e Philip, P. (2014). EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 1-7. doi:10.3389/fnhum.2014.00906
- Millichap, J.G. e Yee, M.M. (2012). The Diet Factor in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, *129*(2), 1–8. doi:doi:10.1542/peds.2011-2199
- Molina, B., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., Arnold, L.E., Vitiello, B., Jensen, P.S., ... The MTA Cooperative Group. (2011). The MTA at 8 Years: prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. *Journal of the*

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 484–500.  
doi:10.1097/CHI.0b013e31819c23d0
- Neos Therapeutics. (2016). *Adzenys XR-ODT® full prescribing information*. Obtido em 17 de Setembro de 2016, de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/204326s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204326s000lbl.pdf)
- Nigg, J.T. e Holton, K. (2014). Restriction and elimination diets in ADHD treatment. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 23(4), 937–953.  
doi:10.1016/j.chc.2014.05.010
- Novais, R. (2014). Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA ): excesso de diagnósticos? *Revista Clínica Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca*, 2(2), 40-41.
- Ovation Pharmaceuticals, Inc. (2005). *Desoxyn*. Obtido em 19 de Setembro de 2016, de <http://www.amphetamines.org/methamphetamine/methamphetamine-desoxyn.pdf>
- Pelsser, L.M., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, H.F., Dubois, A.E., Pereira, R.R., ... Buitelaar, J.K. (2011). Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 377(9764), 494–503.  
doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62227-1
- Pliszka, S.R., Matthews, T.L., Braslow, K.J. e Watson, M.A. (2006). Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(5), 520-526.  
doi:10.1097/01.chi.0000205702.48324.fd
- Poulton, A. (2005). Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 801–806. doi:10.1136/adc.2004.056952
- Powell, S.G., Frydenberg, M. e Thomsen, P.H. (2015). The effects of long-term medication on growth in children and adolescents with ADHD: an observational study of a large cohort of real-life patients. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 9(50). doi:10.1186/s13034-015-0082-3

- Punja, S., Shamseer, L., Hartling, L., Urichuk, L., Vandermeer, B., Nikles, J. e Vohra, S. (2016). Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD009996*. doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2.
- Robertson, S. D., Matthies, H. J. e Galli, A. (2009). A closer look at amphetamine induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters. *Molecular Neurobiology, 39*(2), 73-80. doi:10.1007/s12035-009-8053-4
- Roskell, N.S., Setyawan, J., Zimovetz, E.A. e Hodgkins, P. (2014). Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Current Medical Research and Opinion, 30*(8), 1673-1685. doi:10.1185/03007995.2014.904772
- Shire US Inc. (2015a). *Adderall XR full prescribing information*. Obtido em 17 de Setembro de 2016, de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021303s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021303s031lbl.pdf)
- Shire US Inc. (2015b). *Vyvanse® full prescribing information*. Obtido em 17 de Setembro de 2016, de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021977s039lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021977s039lbl.pdf)
- Sitte, H. H. e Freissmuth, M. (2015). Amphetamines, new psychoactive drugs and the monoamine transporter cycle. *Trends in Pharmacological Sciences, 36*(1), 41-50.
- Sonuga-Barke, E.J.S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., ... European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry, 170*(3), 275-289. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070991
- Stein, M.A., Weiss, M. e Hlavaty, L. (2012). ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics, 9*, 509-517. doi:10.1007/s13311-012-0130-0

- Stevenson, J. e Stringaris, A. (2015). Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(3), 164-174.
- Strohl, M. (2011). Bradley's Bensedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(1), 27-33.
- Stuhec, M., Munda, B., Svab, B. e Locatelli, I. (2015). Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *Journal of Affective Disorders*, 178, 149-159. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.006>
- Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W. e Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Progress in Neurobiology*, 75, 406-433. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.04.003
- Thapar, A. e Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387, 1240-1250.
- The MTA Cooperative Group. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1073-1086.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. e Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), 994-1001. doi:10.1542/peds.2014-3482
- Tris Pharma. (2015). *Dyanavel XR full prescribing information*. Obtido em 17 de Setembro de 2016, de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/208147s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208147s000lbl.pdf)
- Vaughan, B. S., March, J. S. e Kratochvil, C. J. (2012). The evidence-based pharmacological treatment of paediatric ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(1), 27-39. doi:10.1017/S1461145711000095
- Weiss, M.D., Wasdell, M.B., Bomben, M.M., Rea, K.J. e Freeman, R.D. (2006). Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and

initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(5), 512-519. doi:10.1097/01 chi.0000205706.78818.ef

Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J. e Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111(1), 179-185.

Zaczek, R., Culp, S. e De Souza, E. B. (1991). Interactions of [3H]amphetamine with rat brain synaptosomes. II. Active transport. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 830-35.