



Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho

# Relatório de Estágio Curricular e Monografia

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e Abordagens Terapêuticas Emergentes" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Armanda Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho

## DOCUMENTO RELATÓRIOS DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA

Relatórios de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica e Monografia intitulada “Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e Abordagens Terapêuticas Emergentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Prof. Doutora Amândia Santos, Dr. Fernando Seabra de Bastos, e Dra. Sandra Colaço Palma, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011144102, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e Abordagens Terapêuticas Emergentes" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de julho de 2018

  
\_\_\_\_\_  
(Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho)

## **DEDICATÓRIA**

Para os meus Pais.  
Por tudo.

## AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer a Deus, pela oportunidade de cada nova manhã.

Agradeço à minha incansável orientadora, Professora Doutora Armanda Santos, pelo interesse nesta temática e apoio manifestado, pela sua disponibilidade na sua orientação, e pelo cuidado e compreensão permanentes.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos restantes Professores do MICEF, por toda a sabedoria transmitida e valores partilhados.

Ao Dr. Fernando Seabra de Bastos, meu orientador no Estágio em Farmácia Comunitária, pela sua enorme preocupação, acompanhamento constante, e pelo carinho com que me recebeu. À restante equipa das Farmácias Moderna e Nova, pelo companheirismo, pelas aprendizagens que me transmitiram, por torcerem sempre por mim. Apesar do pouco tempo, parece que sempre tinha pertencido à vossa pequena “família”. Agradeço-vos pelo meu sentimento de pertença.

À Dra. Sandra Palma, minha orientadora no Estágio em Indústria Farmacêutica, pela sua enorme disponibilidade, presença, acompanhamento, por todos os desafios que me propôs, e pela grande amizade. Agradeço ainda à “família” *Expanscience*, que sempre me fez sentir em casa.

Ao Dr. Nuno Lobo Antunes, pela sua disponibilidade e cuidado sem iguais, pela amabilidade com que partilhou comigo alguma da sua sabedoria.

À minha família de Coimbra, por nunca me falharem e serem tão meus como a minha própria pele. Sofia, Luís, Ana, Fábio, João, Henrique, Esperança e Vasco: obrigada por sempre acreditarem em mim, principalmente quando eu própria não o consigo fazer.

Aos meus amigos de sempre: Renata, Gisela, Rita, Eduarda e Jessica. São as irmãs que eu não tenho. Obrigada pela compreensão infinita nas minhas ausências, e por tudo se manter igual nos nossos reencontros.

Ao Zé Pedro, pela (omni)presença. Obrigada por me inspirares a querer ser, todos os dias, a melhor versão de mim mesma. Fazes muito mais que o Sol.

À minha família:

Aos meus avós, pelo carinho e pelo “colo”.

Ao meu irmão, pelo amor incondicional e pela responsabilidade.

Aos meus pais, por tudo.

Por fim,

Obrigada Coimbra, minha mãe e madrasta.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Análise *SWOT*, relatório, estágio curricular, farmácia comunitária, moderna, MICEF, FFUC, ato farmacêutico, literacia para a saúde, indústria farmacêutica, indústria cosmética, Laboratoires Expanscience, produtos cosméticos, dispositivos médicos, assuntos regulamentares, mercado, cosmetovigilância, vigilância, segurança, qualidade, PHDA, défice de atenção, hiperatividade, tratamento farmacológico, intervenções não-farmacológicas.

## **KEYWORDS**

SWOT analysis, report, curricular internship, community pharmacy, moderna, Msc in pharmaceutical sciences, FFUC, pharmaceutical act, health literacy, pharmaceutical industry, cosmetic industry, Laboratoires Expanscience, cosmetic products, medical devices, regulatory affairs, cosmetovigilance, vigilance, security, quality, ADHD, attention deficit, hyperactivity, pharmacological treatment, nonpharmacological interventions.

Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA: FARMÁCIA MODERNA

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Dr. Fernando Seabra de Bastos e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Maio de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	2
<b>ANÁLISE SWOT</b> .....	2
<b>PONTOS FORTES (STRENGTHS)</b> .....	2
▪ Contacto com Áreas Diferenciadas.....	2
▪ Aconselhamento em cada Atendimento.....	3
▪ Trabalho de equipa (o Grupo de Farmácias).....	3
▪ Educação para a Saúde.....	4
<b>PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)</b> .....	4
▪ Sistema Operativo 4 Digital Care® .....	4
▪ Formação Externa Limitada .....	4
▪ Não-utilização do Cartão Saúde .....	4
<b>OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)</b> .....	5
▪ Formação mais diversificada .....	5
▪ Foco no Utente .....	6
▪ Farmácia virada para a Comunidade.....	6
<b>AMEAÇAS (THREATS)</b> .....	7
▪ Falta de contacto com sistema operativo Sifarma® .....	7
▪ Menor volume de formação externa.....	7
▪ Falta de conhecimento Cartão Saúde.....	7
<b>CONCLUSÃO</b> .....	7



## INTRODUÇÃO

A Farmácia Moderna prima por ser uma farmácia polivalente nas áreas de intervenção, constituindo um espaço de saúde e bem-estar, que se estende para lá da dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico. Na cidade onde se situa, Aveiro, é uma farmácia de referência, com uma vasta oferta de produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos de fitoterapia e alguns produtos homeopáticos. Tem ao dispor dos seus utentes consultas de Podologia, que podem realizar uma vez por semana, assim como consultas de Nutrição, bem como ações pontuais de cosmética e tratamentos estéticos. Privilegiam o conceito de prevenção da doença, marcadamente impresso na forma como trabalham diariamente o cuidado dos seus utentes. Para lá disso, são a imagem do farmacêutico ao serviço da comunidade, onde a intervenção não se limita ao espaço físico da farmácia. Desenvolvem com frequência atividades dirigidas à comunidade, e preocupam-se em ter um papel ativo na educação para a saúde. A Farmácia Moderna constituía, há muito, para mim um exemplo do que deve ser a ação do farmacêutico comunitário, presente, ativo, disruptivo, e inovador, interveniente de uma equipa de saúde multidisciplinar, e da farmácia enquanto espaço de saúde preferencial.

Passo a expor a análise *SWOT* do estágio por mim realizado na Farmácia Moderna, de Aveiro, no âmbito da unidade de Estágio Curricular do MICEF, durante o período de fevereiro a maio de 2017.

## ANÁLISE SWOT

### PONTOS FORTES (*STRENGTHS*)

- **Contacto com Áreas Diferenciadas:** a Farmácia Moderna apresenta-se como um verdadeiro espaço de saúde, que integra diversas áreas de atuação, promovendo a intercolaboração entre profissionais de saúde diferenciados. Semanalmente tem ao dispor da comunidade consultas de podologia e de nutrição. Destaca-se pela variedade de suplementos alimentares, produtos de fitoterapia, e homeopatia, bem como por dispor de farmacêuticos especializados no aconselhamento dos mesmos, onde se preconiza primariamente a prevenção da doença e promoção da saúde. O conceito da farmácia caracteriza-se pela prevenção da doença e promoção do bem-estar geral. É ainda uma farmácia com uma oferta no que diz respeito a produtos cosméticos, tendo pessoal especializado para o seu aconselhamento, colocando ainda ao dispor dos utentes alguns serviços estéticos. Estas características distintivas da Farmácia Moderna configuram-se como verdadeiros pontos fortes do meu estágio, uma vez que me permitiram contactar com diferentes áreas de intervenção, e promover a minha aprendizagem segundo um conceito de Farmácia enquanto espaço concertado de cuidados de saúde, virado para a comunidade. Tínhamos ainda ao nosso dispor alguns equipamentos de diagnóstico preliminar, que constituíam uma enorme vantagem, permitindo uma maior autonomia no aconselhamento e tratamento de afeções menores, o que é de grande

importância na agilização dos cuidados de saúde primários, contribuindo de forma eficiente para a otimização da rede integrada de cuidados de saúde, e acrescentando valor ao ato farmacêutico.

▪ **Aconselhamento em cada Atendimento:** na Farmácia Moderna privilegia-se o aconselhamento farmacêutico em cada atendimento, o que foi muito valioso para a minha aprendizagem. A forma como se aborda e trata o utente diferencia-se pela preocupação e dedicação que se deposita em cada atendimento, por afinar a habilidade para compreender as necessidades reais do utente que se encontra à nossa frente. A rotineira dispensa de medicação crónica era sempre acompanhada por questões relativas a efeitos percecionados pelo utente, de modo a aferir a eficácia do tratamento instituído e despistar eventuais efeitos secundários, e existia ainda o cuidado de avaliar a adesão à terapêutica, pela monitorização da frequência da dispensa. Os regimes posológicos eram revistos com o utente. A Farmácia Moderna beneficia de uma grande afluência de utentes, desde os utentes habituais, principalmente população idosa, a utentes ocasionais, nomeadamente turistas, pelo que os atendimentos foram bastante variados, permitindo-me trabalhar na versatilidade de áreas de intervenção e na diversidade de utentes e diferentes abordagens para cada tipo. Tive a oportunidade de contactar com públicos totalmente diferentes, que careciam consecutivamente de abordagens diferentes, o que me permitiu trabalhar as diferentes técnicas de atendimento, aprender a “ler” o utente que temos à frente, e adequamos a nossa intervenção ao que “pede” a sua personalidade.

▪ **Trabalho de equipa (o Grupo de Farmácias):** a Farmácia Moderna encontra-se integrada num “grupo de farmácias” que reúne a Farmácia Nova, Aveiro, e a Unifarma, parafarmácia localizada no *campus* da Universidade de Aveiro. Cada unidade é independente e distinta em carácter, público e serviços. Constituiu uma enorme vantagem do meu estágio, pois pude contactar, com diferentes realidades, diferentes necessidades e diferentes modos de ação. Enquanto na Farmácia Moderna, pela sua localização na zona histórica da cidade de Aveiro, os utentes habituais eram principalmente população mais idosa, na Farmácia Nova, os utentes habituais eram constituídos por uma camada mais jovem, apresentando necessidades bastantes distintas, requerendo da nossa parte uma adequação de serviços prestados e de atendimento. A Farmácia Moderna colaborava ainda com uma Fundação de Cuidados a Idosos, sendo responsável pela dispensa da medicação crónica aos utentes da mesma, recorrendo para tal a métodos de preparação individualizada da medicação. O conceito de Farmácia enquanto espaço de saúde era partilhada pelas duas unidades, e na Farmácia Nova é possível encontrar ainda um espaço especializado em produtos ortopédicos e suplementos alimentares, distinto na cidade de Aveiro. A Unifarma, parafarmácia da Universidade de Aveiro, com o público mais específico das três, distingue-se pela constante intervenção na comunidade, nomeadamente a comunidade estudantil, no que diz respeito a ações de saúde pública e de sensibilização e educação, como rastreios. Cada unidade, integrada em meios diversificados, se centrava no utente, com objetivo máximo de acrescentar valor às suas vidas, em termos de saúde e bem-estar.

▪ **Educação para a Saúde:** a Farmácia Moderna não limitava a sua intervenção ao espaço físico da farmácia, realizando com regularidade ações de saúde pública, e desempenhando um papel ativo de cariz educativo através da sua página de *Facebook*. Esta preocupação da Farmácia tomou-se um ponto bastante positivo no meu estágio, pois permitiu-me trabalhar o conceito que trazia da Faculdade, no que se refere ao papel ativo que o Farmacêutico deve desempenhar junto da comunidade, como agente promotor de saúde pública e de literacia para a saúde, duas vertentes fundamentais para o desenvolvimento do conceito de prevenção da doença enquanto prioridade. Tive a oportunidade de participar na realização de uma atividade integrada na semana da saúde da Escola Básica João Afonso, na qual desenvolvemos junto da comunidade escolar uma campanha de sensibilização para os hábitos de alimentação saudável e combate do estilo de vida sedentário, que teve particular relevância junto das crianças e pré-adolescentes, os quais se constata serem bastante sedentários para a idade. Neste ponto ressalvo mais uma vez a importância de conceptualizar atividades coerentes com o público-alvo e com as suas necessidades específicas. Devido à tipologia dos utentes, investia-se mais em ações físicas levadas a cabo pela Farmácia Moderna, enquanto que na Farmácia Nova se explorava mais os meios de comunicação digitais, que, por ter utentes de faixa etária mais jovem, é muito mais receptivo a esse tipo de intervenção, pelo que todas as semanas éramos convidados a participar na elaboração de artigos informativos a ser partilhados na página.

## **PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)**

▪ **Sistema Operativo 4 Digital Care®:** na Farmácia Moderna o sistema operativo em utilização é o 4 Digital Care®. Este aspeto traduziu-se num ponto menos positivo do meu estágio, pois apesar de o 4 Digital Care® ser um sistema operativo bastante mais intuitivo na sua utilização que o habitual sistema Sifarma®, não possuindo a enorme curva de aprendizagem característica do Sifarma®, não é um sistema tão completo quanto este, no que diz respeito à informação de suporte e apoio que oferece.

▪ **Formação Externa Limitada:** durante o período em que realizei o meu estágio na Farmácia Moderna não se registou muita oferta no que diz respeito a formações externas, levadas a cabo por laboratórios farmacêuticos.

▪ **Não-utilização do Cartão Saúde:** a Farmácia Moderna possui um cartão de cliente próprio, pelo que não utiliza o Cartão Saúde, instituído a nível nacional, o que considero constituir um ponto menos positivo do meu estágio, na medida em que limitou a minha aprendizagem relativamente ao funcionamento deste cartão, largamente adotado pelas Farmácias de Portugal.

## OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

▪ **Formação mais diversificada:** a vantagem de estagiar numa Farmácia com áreas tão diversificadas possibilitou-me desenvolver competências técnicas em áreas menos clássicas da intervenção farmacêutica. Apesar de inicialmente constituir mais uma fraqueza, e possuir o potencial para se tornar numa ameaça, senti-me desafiada a encarar estas áreas, nas quais não possuía tanta formação, como uma oportunidade única para aprofundar os meus conhecimentos, trabalhando para me tornar numa futura profissional mais versátil. Pude aprender bastante em áreas como a Fitoterapia, não só pelo contacto com uma grande variedade de produtos, tendo uma maior perceção das ferramentas disponíveis neste sentido, mas sobretudo no que diz respeito ao aconselhamento farmacêutico, compreendendo melhor como é possível combinar este tipo de intervenções com as intervenções farmacológicas mais clássicas, por forma a promover um efeito mais positivo para o utente, do que se estas fossem utilizadas isoladamente. A título de exemplo desta sinergia, referencio o caso clínico que se segue: mulher, 30 anos de idade, com rash com aparência de eczema a nível das mãos, a alastrar para algumas das unhas. A pele, apesar de não se encontrar em crise, tinha um aspeto muito seco, em descamação. As unhas apresentavam o mesmo aspeto descamativo: a unha nova, em crescimento, tinha aparência saudável, mas onde se encontrava unha mais antiga, esta exibia um aspeto rendilhado e esverdeado, o que indicava a possível presença de um fungo. A utente referiu que esta situação se iniciou há cerca de 2 anos, durante o Verão, tendo pensado ter sido desencadeada pelo calor; relatou que após uma breve melhoria, regressou no Inverno seguinte, quando a sua pele secou consideravelmente devido ao frio. Admite já ter consultado várias vezes o dermatologista, porém, as suas unhas encontram-se no estado que nos mostrava desde janeiro desse ano (encontrávamo-nos em maio), não tendo ainda notado qualquer melhoria desde então. Procedemos ao despiste de alguma substância sensibilizante que fizesse parte do quotidiano da utente: detergentes, tintas, vernizes, etc. A utente informou que tinha já por hábito utilizar luvas quando lavava a loiça, de forma a prevenir a ocorrência de irritações, utilizava um detergente suave, e luvas de vinil em diversas situações. A nível ocupacional, era secretária de profissão. A utente aplicava Dermovate<sup>®</sup> (clobetasol) 0,5 mg/g de pomada nas zonas de eczema, desde o início do reaparecimento do mesmo em janeiro, utilizando ainda Protopic<sup>®</sup> (tacrolímus) 0,1% pomada, e Cicalfate<sup>®</sup> (óxido de zinco), como creme de barreira. O aconselhamento prestado consistia numa intervenção faseada: apontou-se para a mudança de estações como fator desencadeante da crise, sendo as mudanças de temperatura os agentes sensibilizantes. A primeira fase do tratamento consistiria na toma de Sitobact<sup>®</sup> e DR Reckeweg R7<sup>®</sup> Gotas durante pelo menos 3 meses. A segunda fase do tratamento incluía a lavagem com o gel Mycogel<sup>®</sup> e aplicação da pomada Lassadermil<sup>®</sup> a nível das unhas, durante 1 semana. As intervenções preliminares cingiam-se a “preparar” o organismo para a ação do antifúngico a introduzir na fase seguinte. Sitobact<sup>®</sup> é uma mistura concentrada de pré e próbióticos, que tinha como finalidade reforçar o sistema imunitário, que se encontraria fragilizado, e equilibrar a flora intestinal. O complexo R7<sup>®</sup> é uma solução à base de *Lycopodium* e *Nux vomica*, indicado para afeções hépato-biliares e digestivas, que promove a desobstrução hepatobiliar; tinha como objetivo assegurar

que as reações metabólicas tipo I e II se encontravam em pleno funcionamento, de modo a que o antifúngico a ser introduzido pudesse atuar de forma ideal. Na segunda fase da intervenção, a limpeza da área afetada com Mycogel<sup>®</sup>, tinha como objetivo limitar a proliferação dos micro-organismos responsáveis pela sensação de desconforto. A pomada Lassadermil<sup>®</sup>, um concentrado de óxido de zinco, a aplicar de manhã e à noite, que poderia ser utilizada juntamente com Cicalfate<sup>®</sup>, para um efeito mais intenso. O óxido de zinco inibe a proliferação de fungos e potencia a cicatrização da pele. O contacto com estas vertentes permitiu-me consolidar o conceito de intervenção farmacêutica deve focar-se primeiramente na prevenção da doença, pois constituem opções eficazes e mais bem toleradas tanto para a profilaxia como para complemento de intervenções farmacológicas.

▪ **Foco no Utente:** realizar o estágio numa Farmácia, que prima pelo aconselhamento farmacêutico em cada atendimento, deu-me a oportunidade de desenvolver ferramentas de escuta ativa e tomar-me mais desenvolvida no atendimento. Nos atendimentos diários pude ter a perceção de como faz toda a diferença a forma como nos disponibilizamos a escutar os utentes, a forma como nos entregamos a cada atendimento. Permitiu-me apreender que a diferença entre prestar ou não prestar o ato farmacêutico, se centra muitas vezes na abordagem que se tem no atendimento, a atitude perante o utente, uma vez que aquilo que o utente consegue verbalizar muitas vezes não coincide com a sua verdadeira necessidade, e cabe ao farmacêutico identificar e responder à necessidade do utente. A título de exemplo, durante o meu estágio deparei-me com uma senhora de meia-idade que solicitava uma embalagem de Betnovate<sup>®</sup> em creme (betametasona). Após tê-la questionado sobre para que fim necessitava de Betnovate<sup>®</sup>, a utente respondeu que seria para o seu marido, para este aplicar o creme numa zona com vermelhidão no rosto, que lhe surgia com recorrência, tendo-lhe sido aconselhado anteriormente a utilização deste creme, que o senhor utilizava recorrentemente. No decorrer do atendimento, a utente acabou por revelar que o seu marido era trabalhador na construção civil, estando constantemente exposto a exposição solar. Depois de incidir sobre os cuidados habituais do seu marido, constatei que o senhor não utilizava qualquer tipo de proteção solar habitualmente, nem se encontrava consciencializado para a sua utilização, ou para a possibilidade de ter uma pele mais sensível ou reativa, que poderia eventualmente estar a reagir negativamente à utilização frequente do corticosteroide no rosto.

▪ **Farmácia virada para a Comunidade:** estagiar numa farmácia tão sensibilizada para a sua responsabilidade social permitiu-me também a mim desenvolver competências de empatia e consciencialização social e cívica, enquanto futura farmacêutica. O desenvolvimento de campanhas de saúde pública e de ações na comunidade possibilitaram-me compreender até que ponto a nossa comunidade carece de esclarecimento, e de orientação, de aconselhamento, mesmo para questões que consideramos muito simples. O trabalho de atendimento permitiu-me aferir o grande desconhecimento que ainda persiste na comunidade, e o valor da educação para a saúde, que deve ser levada a cabo pelo farmacêutico, como profissional de saúde mais próximo da comunidade. A título ilustrativo, cruzei-me com um jovem que me pediu auxílio, pois tinha tido uma relação sexual desprotegida com a sua namorada,

que posteriormente tomou a pílula do dia seguinte; porém, nessa mesma semana, teriam voltado a ter relações sexuais desprotegidas, dado que acreditavam encontrar-se protegidos pela pílula do dia seguinte anteriormente tomada. Com efeito, compreendi que estes jovens julgavam que a pílula do dia seguinte funcionava como uma pílula anticoncepcional, que teria efeito no dia seguinte à sua toma, funcionando assim de modo preventivo para as relações sexuais seguintes. Urge consciencializar toda a classe farmacêutica para a sua intervenção na comunidade, promovendo a literacia em saúde, que é ainda bastante “incipiente” na nossa sociedade, já que beneficiamos de condições privilegiadas de acesso à comunidade, que mais nenhum outro profissional de saúde beneficia. Também a realização de ações temáticas alusivas a determinadas celebrações, como o Dia dos Namorados, o Dia da Mulher, e o Dia do Pai, possibilitou-me explorar as competências de *marketing* apreendidas em contexto curricular, promovendo um constante espírito criativo e dinâmico.

### **AMEAÇAS (THREATS)**

- **Falta de contacto com sistema operativo Sifarma®:** pelo facto de não oferecer tanto suporte, o 4 Digital Care® exige da parte dos seus utilizadores uma maior autonomia e grau de preparação, o que constituiu para mim, na qualidade de estagária, uma dificuldade maior, na medida em que expôs algumas fragilidades técnicas, levando-me a pedir o auxílio dos farmacêuticos com maior frequência. Não obstante, este aspeto acabou por não interferir negativamente, a meu ver, com a autonomia no atendimento tanto como havia previsto inicialmente, uma vez que era um obstáculo ultrapassável com um pouco mais de preparação e atenção. A principal ameaça que daqui advém é o facto de não ter tido oportunidade de trabalhar com o sistema operativo de maior implementação a nível nacional, Sifarma®, o que poderá, eventualmente, transformar-se numa limitação futura.
- **Menor volume de formação externa:** ter assistido a poucas formações de cariz externo pode traduzir-se numa ameaça pelo facto de comprometer, em certo grau, a atualidade da informação.
- **Falta de conhecimento Cartão Saúde:** o facto de ter trabalhado com um cartão próprio limitou o meu conhecimento acerca da rede integrada de farmácias, na prestação de serviços e também de descontos, nomeadamente no que diz respeito ao Cartão Saúde.

### **CONCLUSÃO**

Dando por terminado o meu período de estágio, encaro-o como uma experiência bastante positiva, crucial para o meu desenvolvimento profissional e muito enriquecedora a nível pessoal. Como em qualquer experiência, existiram aspetos mais fortes e outros fracos, mas no final, não tenho dúvidas em como os primeiros se sobrepuseram

largamente aos segundos. Durante este estágio, pude testemunhar como é vasta e polivalente a formação de um farmacêutico, consistindo-se, provavelmente, como o profissional de saúde mais completo. Experimentei os desafios que a necessidade de atualização constante apresenta, o conhecimento de novas moléculas, novas formulações, novos produtos. Pude apreender como é fundamental uma boa articulação da rede de cuidados de saúde, como é essencial que cada profissional de saúde intervenha em colaboração com os demais, e ainda, como esta rede é frágil. Tive a grande oportunidade de poder integrar uma equipa de excelência, não só no que diz respeito às competências técnicas, exibidas diariamente através do aconselhamento realizado, e assim permitindo-me também, consolidar os conhecimentos técnicos que já trazia do meu percurso curricular, mas também aprender novas competências, com o maior rigor. Tão, ou mais importante como o conhecimento que se reúne, é a forma como este se coloca ao serviço do outro, o que considero ser, sem dúvida, o fator distintivo do meu estágio: o cuidado que se tem para com o utente é decisivo, a forma como o abordamos, como comunicamos com ele. Aprendemos a escutar e a compreender as necessidades do utente, articulando a nossa leitura da situação para responder de forma mais eficaz e completa às suas necessidades. Concluo esta etapa ciente do grande valor do farmacêutico comunitário, enquanto agente promotor de saúde pública, cuidador, enfim, a face da Saúde na comunidade, sempre disponível, ao serviço dos outros.

Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: LABORATOIRES EXPANSCIENCE

Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dra. Sandra Colago Palma e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



## **ABREVIATURAS**

LE – Laboratoires Expanscience;

DM – Dispositivos Médicos;

PC – Produtos Cosméticos;

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.;

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*);

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;

AR – Assuntos Regulamentares;

BAT – *Bonne à Tirer*;

BPF – Boas Práticas de Fabrico;

BPD – Boas Práticas de Distribuição;

CNP – Código Nacional de Produto;

ANF – Associação Nacional das Farmácias;

PQCs – Reclamações de Qualidade do Produto (*Product Quality Complaints*);

PALOP – País Africano de Língua Oficial Portuguesa;

CPNP – Portal de Notificação de Produtos Cosméticos, da Comissão Europeia (*Cosmetic Product Notification Portal*);

ADV – *Aide à Visite*;

DIMs – Delegados de Informação Médica;

RSE – Responsabilidade Social Empresarial;

AFAQ 26000 – Certificação AFNOR para a ISO 26000;

UEBT – União para o Bio-Comércio Ético (*The Union for Ethical Bio-Trade*)

APREFAR – Associação dos Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica;

AIC – Associação dos Industriais de Cosméticos;

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;

IF – Indústria Farmacêutica;

AIM – Autorização de Introdução no Mercado;

GMS – Espaços de Saúde de Cadeias de Hipermercados (*Grand Marché Surface*);

CIAV – Centro de Informação Antivenenos.

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	VIII
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>ANÁLISE SWOT</b> .....	9
<b>PONTOS FORTES (STRENGTHS)</b> .....	9
▪ Variedade de Produtos .....	9
▪ Multidisciplinaridade do trabalho desenvolvido .....	10
▪ Política da empresa.....	11
▪ Diversidade de contactos estabelecidos.....	12
▪ Possibilidade de poder realizar estágio curricular em IF.....	12
<b>PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)</b> .....	12
▪ Duração do estágio.....	12
▪ Gestão das distintas atividades.....	12
▪ Reunião de Ciclo .....	13
<b>OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)</b> .....	13
▪ Contacto com diferentes laboratórios .....	13
▪ Diferentes áreas de intervenção.....	13
▪ Política da empresa.....	13
▪ Francês.....	14
<b>AMEAÇAS (THREATS)</b> .....	14
▪ Poucos medicamentos .....	14
▪ Ida à Fábrica.....	14
<b>CONCLUSÃO</b> .....	15
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	VIII
<b>ANEXOS</b> .....	IX

## INTRODUÇÃO

Os *Laboratoires Expanscience* (LE) apresentam-se como uma empresa familiar, com 60 anos de existência, pautada pela excelência e *expertise* que lhes concedeu o reconhecimento global que dispensa apresentações. Comumente identificados pela reverente marca Mustela<sup>®</sup>, referência para o cuidado da pele do bebé desde o nascimento, líder de mercado em toda a Europa, apresentam ainda a marca Noviderm<sup>®</sup>, dedicada ao cuidado das peles oleosas e com tendência acneica, assente num conceito de preferência pela naturalidade da composição dos seus produtos. Os LE estão presentes, indiretamente, em 102 países, existindo à data, 16 filiais<sup>(1)</sup>. A filial portuguesa iniciou a sua atividade em 1977, ocupando desde então a posição de liderança no segmento Bebé do mercado de dermocosmética, com a marca Mustela<sup>®(2)</sup>. A filial portuguesa representa ainda marcas de outros laboratórios, nomeadamente dos *Laboratoires ASEPTA*, e grupo *Batteur*, comercializando Dispositivos Médicos (DM), um medicamento, mas principalmente, Produtos Cosméticos (PC). De acordo com o INFARMED, entende-se por PC “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”<sup>(3)</sup>. Este setor surge como sendo um dos mais regulamentados, constituindo uma relevante área da intervenção do farmacêutico, na qual o seu papel é fundamental e de grande importância. A legislação nacional relativa aos PC é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro<sup>(4)</sup>, alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de maio<sup>(5)</sup>.

Passarei a expor a análise SWOT de estágio por mim realizado na filial portuguesa dos LE, localizada em Lisboa, durante o período de maio a agosto de 2017, no âmbito da unidade de Estágio Curricular do MICEF, no departamento de Assuntos Regulamentares (AR).

## ANÁLISE SWOT

### PONTOS FORTES (STRENGTHS)

- **Variiedade de Produtos:** os LE são detentores da marca Mustela<sup>®</sup>, referência em cuidados da pele do bebé, desde o nascimento, e mais recentemente, também no cuidado das pré e recém-mamãs, com a linha de produtos Mustela<sup>®</sup> Maternidade. São também responsáveis pela marca Noviderm<sup>®</sup>. A filial portuguesa representa ainda marcas como Akileine<sup>®</sup> e Ecrinal<sup>®</sup>, dos *Laboratoires ASEPTA*, e Marimer<sup>®</sup>, Physiodose<sup>®</sup>, A-Cerumen<sup>®</sup>, Optiserum<sup>®</sup>, Dologel<sup>®</sup>, Moustidose<sup>®</sup> e Parasidose<sup>®</sup>, do grupo *Batteur*. A filial portuguesa trabalha um grande número de produtos, entre os quais cosméticos, dispositivos médicos, biocidas e um medicamento. Este aspeto constituiu um

ponto forte particularmente relevante do meu estágio, pois me permitiu contactar com produtos regulamentarmente distintos, diferentes *modus operandis*, transformando-se num estágio extremamente versátil.

▪ **Multidisciplinaridade do trabalho desenvolvido:** no âmbito dos AR foram minhas funções avaliar a conformidade e integridade no que respeita a embalagem e rotulagem (BAT, “Bonne à Tirer”), aquando do registo de entrada dos produtos: de cada série de produtos fabricados em França e chegados aos armazéns portugueses, é retirado um exemplar verificando-se a integridade e condições do *packaging*, e se a rotulagem se encontra em conformidade com o BAT aprovado e artes finais, procedendo à libertação do lote de produtos, em caso de conformidade. Este procedimento vai de encontro ao preconizado nas Boas Práticas de Fabrico (BPF) e Boas Práticas de Distribuição (BPD), permitindo-me contactar com as competências adquiridas durante o meu percurso curricular, nomeadamente nas unidades de AR, de Legislação Farmacêutica, e de Cosmética, possibilitando um melhor conhecimento da legislação aplicada aos PC, particularmente do Regulamento (CE) n° 1223/2009, de 30 de novembro <sup>(6)</sup>, e do Decreto-Lei n° 189/2008, de 24 de setembro <sup>(4)</sup>, e aos DM, disposto no Decreto-Lei n° 145/2009, de 17 de junho <sup>(7)</sup> (nas suas atuais redações). Relativamente à colocação de novos produtos no mercado nacional, tive a oportunidade de participar no processo de atribuição de Código Nacional de Produto (CNP). A codificação CNP é um processo de atribuição e gestão de códigos de produto em território nacional, levado a cabo pela Associação Nacional das Farmácias (ANF), que facilita a introdução do produto no canal de farmácias, parafarmácias e espaços de saúde. Dentro dos AR, desenvolvi também funções de Cosmetovigilância, de Vigilância de DM, e de gestão de Reclamações de Qualidade do Produto (*Product Quality Complaints, PQC*s). A Cosmetovigilância é o sistema que permite a monitorização dos efeitos indesejáveis resultantes da utilização de PC <sup>(6)</sup>; o mesmo sistema existe para os DM. A finalidade é providenciar apoio ao consumidor, que por algum motivo, manifestou uma reação inesperada aos produtos comercializados pela empresa, notificar essa ocorrência à casa-mãe, dando início a estudos de segurança, e vigiar esses mesmos produtos em contexto de mercado nacional. O processo de Cosmetovigilância desenrola-se da seguinte maneira: 1) recolha de informações e notificação dos efeitos indesejáveis experienciados; 2) registo e análise das informações recolhidas, com vista à prevenção da repetição dos mesmos; 3) recolha do produto em causa, e envio para uma empresa independente (ClinReal), que irá conduzir os estudos de segurança para o produto; 4) implementação de ações corretivas em caso de necessidade. No âmbito da Qualidade, pode também surgir o contacto por parte do diente (farmácia, parafarmácia ou espaço de saúde), armazenista, ou consumidor, quer para notificar ocorrências (ex.: não-funcionamento do dispensador da embalagem; alteração da consistência do produto; alteração do perfume do produto), que para colocar questões (ex.: presença de produtos derivados do leite na composição do produto). Estas funções constituem pontos bastante fortes do meu estágio, dado que me possibilitaram não só conhecer áreas novas para mim, e a aquisição de competências para gerir um processo sofisticado com várias fases e intervenientes, que carece de bastante responsabilidade e organização, como contactar diretamente com o consumidor. Tive ainda a oportunidade de colaborar no processo de introdução de produtos

*Expanscience* e *Batteur* no mercado moçambicano. Sendo Moçambique um PALOP, a filial portuguesa desempenhou funções intermediárias, auxiliando no processo de entrada de produtos para comercialização, articulando-se entre Moçambique e a casa-mãe francesa, na disponibilização de documentos como fichas *CPNP* de cada produto, com respetivo *BAT* atualizado, Certificados de Análise e de Conformidade (emitidos pela Fábrica francesa), entre outros. Esta articulação foi bastante interessante pois permitiu-me lidar de perto com autoridades legais de diferentes países, em continentes distintos, gerindo as diferentes exigências legais, através de uma rede de intercolaboração internacional.

Para além dos AR, tive a oportunidade de desempenhar funções em outras áreas, que de outra forma, não teria possibilidade de contactar. Foi-me possível trabalhar a vertente do *Marketing*, que nesta empresa se encontra intimamente ligada aos AR, pelo que todos os trabalhos desenvolvidos pelo *Marketing* são validados pela pessoa responsável dos AR. Estes englobaram o apoio ao desenvolvimento de materiais promocionais, ou de suporte de informação médica (*ADV*, “*Aide à Visite*”), a sua alteração de acordo com novos rótulos e embalagens, a adaptação de materiais produzidos pela casa-mãe ao mercado nacional, com realização de traduções e apoio à elaboração de folhetos, entre outros. Colaborei também na construção de um *portfolio*, com todos os produtos representados pela filial portuguesa, que foi mais tarde adotado pela empresa como material de suporte aos gestores de produto, vendedores e DIMs. Pude ainda contactar com a vertente mais externa da empresa, particularmente acompanhar o trabalho dos DIMs e *Merchandisers* na comunidade (hospitais, núcleos de enfermagem, farmácias, centros de saúde). Tive oportunidade de acompanhar algumas visitas médicas, ações de *merchandising* nos locais de venda, ações de cariz formativo e lúdico. Pude apoiar em ações formativas, onde participei da elaboração do material de suporte, e ainda em atividades como o “Festival da Criança”, realizado nos jardins do Casino Estoril, bem como em outras ações alusivas ao Dia da Criança, celebradas na CUF Descobertas e Hospital da Luz. Estas ações refletem a preocupação e o compromisso da empresa em manter os profissionais de saúde informados e esclarecidos, conferindo também visibilidade às marcas e produtos, dando-os a conhecer diretamente ao consumidor. Considero que estas funções constituem um ponto muito enriquecedor do meu estágio, pois permitiu-me trabalhar diferentes áreas, que se encontram em contacto constante, e desenvolver outras *soft skills*, como organização, responsabilidade, contacto com o público e competências linguísticas.

▪ **Política da empresa:** os *LE* regem-se por uma política de sustentabilidade ambiental e responsabilidade social empresarial (RSE) exemplar. Esta iniciou-se em 2004 com a assinatura do pacto mundial das nações unidas, com o intuito de mobilizar a experiência e a capacidade de inovação das suas equipas, para o cuidado dos clientes e do meio ambiente <sup>(69)</sup>. A contribuição dos *LE* no desenvolvimento sustentável foi reconhecida como exemplar pela AFAQ 26000 <sup>(8)</sup> no ano de 2013, tornando-se o primeiro laboratório farmacêutico e dermocosmético a fazer parte do top 10 AFAQ <sup>(10)</sup>. Adicionalmente, são membros da UEBT (União para o Bio-Comércio Ético) desde

2011, para a prevenção da biodiversidade e respeito do comércio ético<sup>(9)</sup>. Dentro da bandeira de RSE, integram o programa *Better Living Program*, que tem como objetivo final a obtenção de uma melhor forma de viver das suas comunidades até 2020<sup>(9)</sup>. Têm o compromisso diário da inovação, *design* e produção responsáveis, particularmente o *design eco-friendly* com intuito de reduzir o impacto ambiental do produto<sup>(10)</sup>: a preservação da biodiversidade e respeito pelas populações indígenas é uma prioridade, pelo desenvolvimento de linhas sustentáveis para cultivo das suas matérias-primas naturais<sup>(10)</sup>. 100% dos produtos Mustela<sup>®</sup> são concebidos ecologicamente, assentes num conceito de naturalidade. Os produtos Mustela<sup>®</sup> Bebê contêm uma média de 92% de ingredientes de origem natural, ativos próprios desenvolvidos a partir de plantas. Na formulação de todos os cuidados, seguem as normas Ecocert, que define as regras no que respeita a cosmética biológica e ecológica<sup>(11)</sup>. Associar-me a uma empresa sensibilizada para a responsabilização social e ambiental foi um ponto muito forte da minha aprendizagem, dando-me ainda a oportunidade de contactar com marcas que privilegiam os ingredientes de origem natural, de forma segura e com qualidade, uma tendência crescente no mercado de PC.

- **Diversidade de contactos estabelecidos:** os *LE* têm a intercolaboração entre as filiais como bandeira. No cumprimento das minhas funções, particularmente nas de âmbito regulamentar e de vigilância, tive oportunidade de contactar com uma vasta rede de comunicação, desde o contacto direto com o consumidor final, ao contacto com canais de distribuição e clientes, como farmácias, e ainda o contacto com a sede em França, e com outras filiais *Expanscience*, nomeadamente a espanhola. Para além destes, tive também oportunidade de contactar com algumas associações do meio, como a APREFAR e a AIC.

- **Possibilidade de poder realizar estágio curricular em IF:** a FFUC é a única faculdade de farmácia do país que possibilita aos seus estudantes a realização de um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), no âmbito curricular. Sem dúvida que este aspeto representa um ponto muito forte, dando aos estudantes uma oportunidade sem precedentes, que muitas vezes se traduz em vantagem em contexto profissional.

## PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

- **Duração do estágio:** os trabalhos desenvolvidos neste estágio, pela sua versatilidade, multidisciplinaridade e volume, pedem um período de estágio um pouco mais extenso, para permitir a melhor consolidação de conceitos tão distintos e variados.

- **Gestão das distintas atividades:** a filial portuguesa representa simultaneamente PC, DM e um medicamento, o que apesar de constituir uma grande vantagem pela diversidade, traz a necessidade de apreender rapidamente conceitos e procedimentos regulamentares muito diferentes, de modo a colocar os conhecimentos em

prática em tempo útil. Também aliada a este aspeto, são rececionadas várias solicitações em simultâneo na filial, o que exige uma grande capacidade de articulação do pessoal na gestão das diferentes atividades.

- **Reunião de Ciclo:** o período de realização do meu estágio não abrangeu nenhuma reunião de ciclo da empresa, o momento onde é realizado um “ponto da situação” para avaliação do estado da empresa, no que respeita o mercado, planos de *Marketing*, estratégias a incorporar, etc.

## **OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)**

- **Contacto com diferentes laboratórios:** a filial portuguesa dos *LE* representa uma multiplicidade de produtos, de diferentes laboratórios. Inicialmente, uma variedade tão grande de produtos, distintos nas suas características e aspetos regulamentares, parecia ser uma dificuldade. No entanto, encaro este aspeto como uma dificuldade ultrapassada, que se converteu numa importante oportunidade, permitindo-me conhecer, com maior profundidade, cada um dos produtos, nas suas características, identificação, conselhos de utilização e composição, adquirindo conhecimentos valorosos no que diz respeito a ingredientes de utilidade em cosmética, características tecnológicas e de formulação, e noções sobre as alegações e o código de publicidade. Do ponto de vista regulamentar, permitiu-me compreender os diferentes processos e adquirir competências nas diferentes áreas, particularmente dos *PC*.

- **Diferentes áreas de intervenção:** como já referi anteriormente, existe uma grande multidisciplinaridade nesta empresa, o que me permitiu contactar com áreas de trabalho para além dos *AR*, como as áreas de *Marketing*, *Merchandising* e *Formação*. Este aspeto revela-se uma valiosa oportunidade não só pela experiência adquirida nas diferentes vertentes, mas também por me ter dado a conhecer áreas profissionais com as quais ainda não tinha tido oportunidade de contactar, tendo-se tomado áreas de interesse profissional a título pessoal. Adicionalmente, pude ainda obter certificação relativamente a *Qualidade*, *Cosmetovigilância*, *Vigilância de DM* e *Farmacovigilância*, integrada em ações formativas decorrentes deste estágio.

- **Política da empresa:** os *LE* são laboratórios de renome a nível internacional, pela sua *expertise* e pela qualidade dos cuidados desenvolvidos. Também no que toca a *RSE*, e à própria política de naturalidade, se apresentam como empresa de referência internacional, pelo que foi indubitavelmente uma grande oportunidade e privilégio estar associada a um laboratório de tal reverência, ainda que temporariamente, podendo aprender junto dos melhores profissionais deste meio.

- **Francês:** os *LE* são de origem francesa, pelo que os contactos com a casa-mãe são realizados preferencialmente em francês. O contacto com a língua francesa, na qual não sou muito fluente, previa-se ser uma dificuldade, no entanto, pelo meu empenho em empregar a língua francesa sempre que possível, de modo a ultrapassar essa barreira, acabou por se revelar uma oportunidade: com efeito, permitiu-me adquirir bastantes conceitos, até de natureza técnica, dado que o francês é a língua transversal à área da Cosmética, a nível internacional, sendo valorizada a comunicação em francês, que pude explorar.

### **AMEAÇAS (THREATS)**

- **Poucos medicamentos:** a filial portuguesa dos *LE* representa maioritariamente PC, comercializando, até à data, apenas um medicamento (Parasidose<sup>®</sup>), pelo que tive pouco contacto com *dossiers* de AIM de medicamentos, não tendo muita oportunidade de aprofundar os conhecimentos relativamente aos procedimentos regulamentares do medicamento, sendo também o contacto com o INFARMED limitado. Pela mesma razão, não se verificou nenhuma ocorrência de Farmacovigilância durante o período de estágio.

- **Ida à Fábrica:** a filial portuguesa não está envolvida em etapas de produção, encontrando-se o centro de fabrico dos produtos localizada em Épemon, França. Por esse motivo, não me foi possível ter contacto direto com as áreas de investigação e produção dos laboratórios.



## CONCLUSÃO

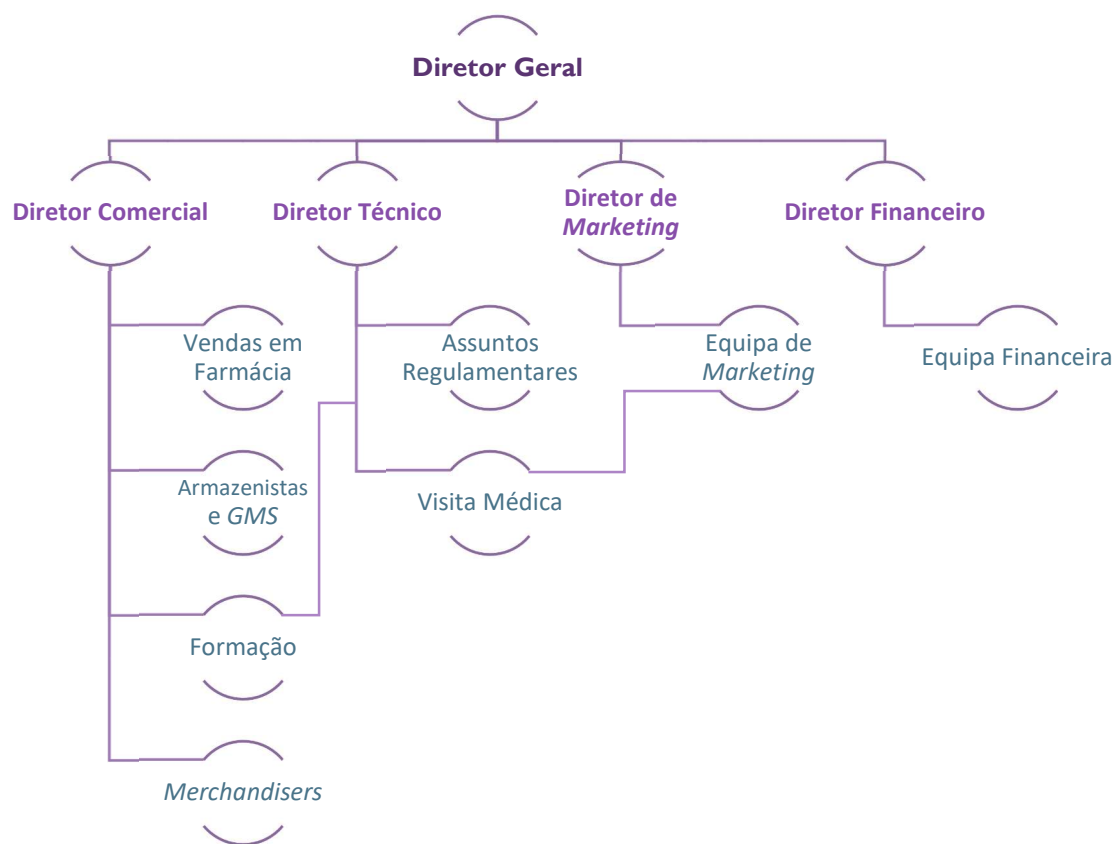
Considero o balanço deste estágio muito positivo, pela experiência valiosa que me proporcionou, permitindo-me aprendizagens inquestionáveis a nível profissional, e também pessoal. A área da cosmética desperta um interesse particular em mim, e foi uma enorme oportunidade poder compreender melhor, e ver de perto como esta funciona, proporcionando-me a oportunidade de aplicar conhecimentos que tinha adquirido em unidades curriculares como Dermofarmácia e Cosmética, AR e Legislação Farmacêutica, abordando temáticas de grande relevo, mas cujo contacto prático durante o curso é bastante limitado. Como referido anteriormente, este estágio acabou por abordar muitas outras áreas para lá dos AR, algumas das quais eram praticamente desconhecidas para mim, tendo superado em muito as minhas expectativas iniciais. Em particular, realço as competências de *Marketing* que tive oportunidade de afinar, revelando-se, para mim, como uma área bastante aliciante profissionalmente. Concluo esta etapa, certa de ter cumprido o objetivo que havia estabelecido para mim mesma com a realização deste estágio – compreender o potencial da intervenção farmacêutica na fascinante área de Cosmética. É com grande satisfação que clarifico e reconheço a diversidade de funções que é possível desempenhar, tendo-se esta revelado indubitavelmente como numa aposta que pretendo aprofundar.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) LABORATOIRES EXPANSCIENCE – **Expanscience**. Lisboa, Portugal: Laboratoires Expanscience Portugal, 2017. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.expanscience.pt/expanscience>.
- (2) TAMANQUIRA, A.T.D. – **Relatório de Tese: Laboratórios Expanscience**. Lisboa, Portugal: ISCTE-IUL, 2010. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/9154/1/Relatorio%20de%20tese-%20Ana%20Tamanqueira.pdf>.
- (3) INFARMED – **Cosméticos**. Lisboa, Portugal: INFARMED, 2016. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>.
- (4) MINISTÉRIO DA SAÚDE DO GOVERNO DE PORTUGAL – **Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro**. N.º 189/2008. Lisboa, Portugal: Diário da República n.º 185/2008, Série I de 2008-09-24, 2008. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/452215>.
- (5) MINISTÉRIO DA SAÚDE DO GOVERNO DE PORTUGAL – **Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de Maio**. N.º 115/2009. Lisboa, Portugal: Diário da República n.º 95/2009, Série I de 2009-05-18, 2009. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/608693>.
- (6) PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA – **Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos**. N.º 1223/2009. Bruxelas, Bélgica: Jornal Oficial da União Europeia, 2009. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=PT>.
- (7) MINISTÉRIO DA SAÚDE DO GOVERNO DE PORTUGAL – **Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho**. N.º 145/2009. Lisboa, Portugal: Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17, 2009. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>.
- (8) LABORATOIRES EXPANSCIENCE – **Compromissos**. Lisboa, Portugal: Laboratoires Expanscience Portugal, 2017. [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.expanscience.pt/compromissos>.
- (9) LABORATOIRES EXPANSCIENCE – **Commitments: Corporate Social Responsibility (CSR) policy**. Paris, France: Laboratoires Expanscience, 2017 [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.expanscience.com/en/commitments/csr-policy>.
- (10) LABORATOIRES EXPANSCIENCE – **Corporate Social Responsibility: Expanscience maintains its exemplary status and makes significant progress**. Paris, France: Laboratoires Expanscience Press, 2017 [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: [https://www.expanscience.com/sites/default/files/expanscience\\_afaq-26000\\_press-release\\_170206\\_en.pdf](https://www.expanscience.com/sites/default/files/expanscience_afaq-26000_press-release_170206_en.pdf).
- (11) MUSTELA – **A naturalidade e a Mustela**. Lisboa, Portugal: Mustela, 2017 [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.mustela.pt/content/naturalidade-e-Mustela>.

## ANEXOS

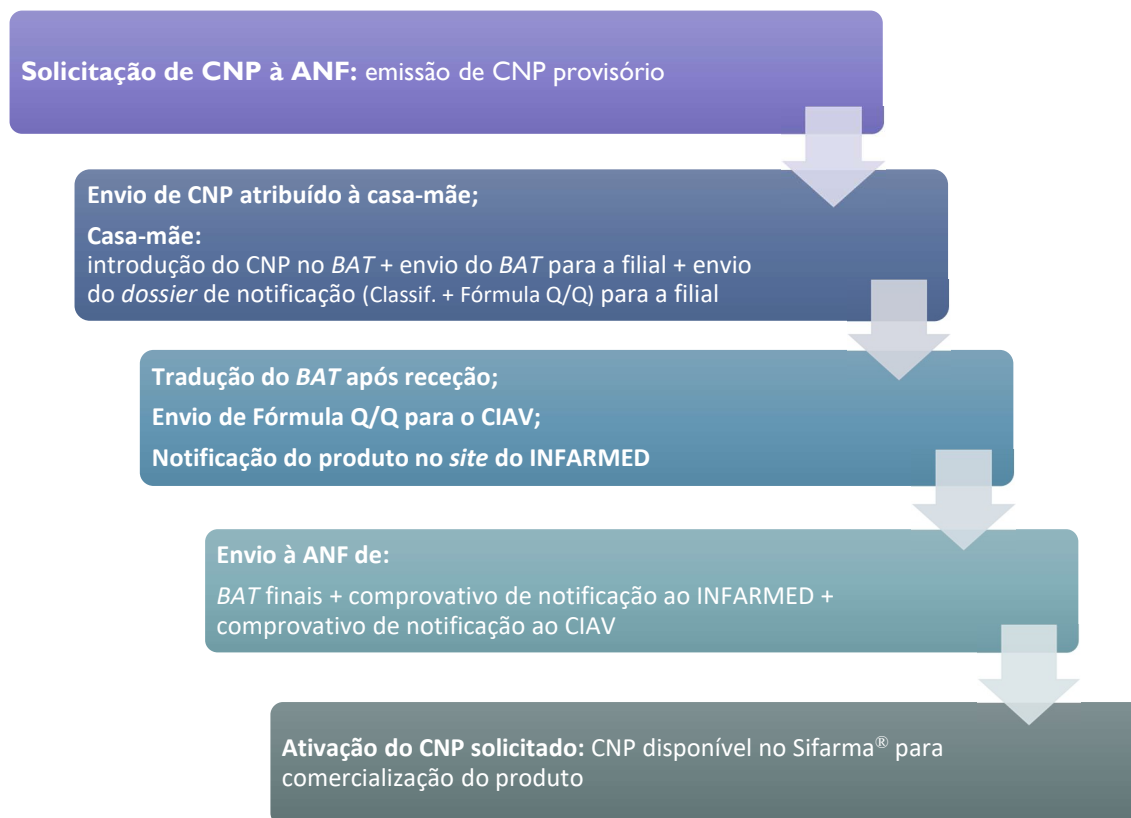
Anexo I. Hierarquização dos recursos humanos da filial portuguesa dos LE



Anexo 2. Procedimento de introdução no mercado de produtos cosméticos



**Anexo 3.** Procedimento de introdução no mercado de dispositivos médicos



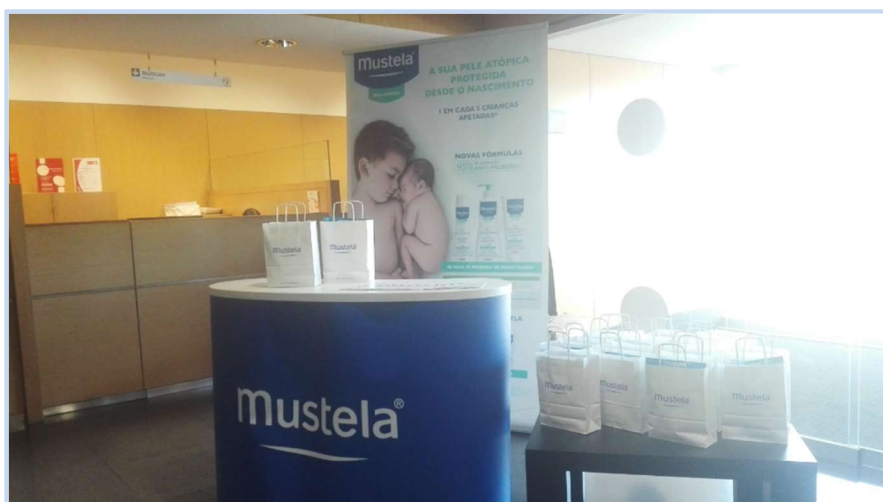
**Anexo 4.** Formação para farmácias, parafarmácias e espaços de saúde—Porto (integrada na Pós-Graduação em Dermatocosmetologia: da Saúde à Beleza



Anexo 5. Dia da Criança – presença Mustela® na CUF Descobertas, Lisboa



Anexo 6. Dia da Criança – presença Mustela® no Hospital da Luz, Lisboa



Anexo 7. Produtos dos LE representados pela filial portuguesa

Marca	Gama	Segmento	Produto	Cuidado
Mustela®	Mustela Bebê e Criança	Pele Normal	Gel Lavante Suave	Banho
			2 em 1 Gel Lavante Corpo e Cabelo	
			Champô Espuma Recém-nascido	
			Champô Suave	
			Espuma Multissensorial	
			Hydra-Bebê Creme de Rosto	Hidratação
			Hydra-Bebê Leite Coporal	
			Óleo de Massagem	
			Água de Limpeza sem enxaguar	Toilette
			Água Refrescante Perfumada	
			Soro fisiológico	
			Perfume <i>Musti</i>	
		Pele Seca	Gel Lavante Nutritivo com <i>Cold Cream</i>	Banho
			Sabonete Suave com <i>Cold Cream</i> Nutri-reparador	
			Óleo de Banho	
			Creme de Rosto Nutritivo com <i>Cold Cream</i>	Nutrição
			Leite Corporal Nutritivo com <i>Cold Cream</i>	
			<i>Hydra-stick</i> nutri-protetor	Toilette
			Leite de limpeza	
		Pele Atópica	<i>Stelatopia</i> Óleo de Banho	Banho
			<i>Stelatopia</i> Creme Lavante	
			<i>Stelatopia</i> Bálsamo Emoliente	Nutrição anti-prurido
			<i>Stelatopia</i> Creme Emoliente	
		Muda da Fralda	Toalhetes de Limpeza com Perfume	
			Toalhetes de Limpeza Calmantes 0% Perfume	
			Linimento Higiene da Zona da Fralda	
			Creme da Zona da Fralda 1>2>3	
		Cuidados Específicos	<i>Stelatopia</i> Gel Lavante Protetor	
<i>Stelatopia</i> Creme Reparador				

Mustela Maternidade		Cuidado da Crosta Láctea
		Bálsamo Reconfortante
		Creme Hidratante Calmante de Rosto para Peles Sensíveis
	Solares	Creme Protetor-Solar de Rosto
		Leite Protetor-Solar Corporal
		Spray Após-Sol
		Creme de Prevenção de Estrias
		Óleo de Prevenção de Estrias
		Sérum Corretor de Estrias
		Bálsamo Hidratante Calmante
		Gel Pemas Ligeiras
		Sérum de Firmeza de Busto
		Gel de Firmeza Corporal

**Anexo 8.** Produtos dos Laboratoires ASEPTA representados pela filial portuguesa

Marca	Gama	Produto
Akléine®	Secura	Bálsamo Hidra-Defesa
		Creme Nutri-Reparador
		Creme Esfoliante
		Cicaleine
	Transpiração e Mau Odor	Gel Anti-Transpirante
		Vaporizador Anti-Transpirante
		Creme Anti-Transpirante
		Pó Absorvente Anti-Transpirante
		Pastilhas Anti-Transpirantes
		Creme Anti-Transpirante Kids
		Bálsamo Repousante
	Cansaço	Gel Frescura Viva
		Spray Frescura Viva
		Sais de Banho
		Pastilhas Cansaço
		Start
	Desporto	Nok
		Kimas
Relax		
Clean		
Frieiras		Akiliver
Pemas Cansadas	Spray Pemas Cansadas	
	Gel Pemas Cansadas	
Pé Diabético	Akidia	
Unhas Fragilizadas	Onikoleine	
Ecrinal®	Limpeza	Dissolvente Suave
		Gel Emoliente de Cutículas
	Proteção	Base Anti-Estrias
		Verniz Branqueador
		Endurecedor Brilhante

	Fortalecimento	Creme Fortificante Endurecedor Vitaminado Sêrum Reparador
	Cuidado	Verniz Amargo Vernizes de Cuidado com Cor Óleo Seca-Verniz Gel Fortificante de Pestañas Rímel Preto Fortificante Lápis de Olhos Suave

**Anexo 9.** Produtos do Grupo *Batteur* representados pela filial portuguesa

Marca	Produto
<b>Physiodose®</b>	Soro Fisiológico
	Aspirador Nasal Bebê
<b>Marimer®</b>	Marimer <i>Baby</i> Água do Mar Isotónica 9%
	Marimer <i>Baby</i> Água do Mar Hipertónica 22%
	Água do Mar Isotónica 9%
	Água do Mar Hipertónica 22%
	Sinusites e Rinites: Água do Mar 28%
	Rinofaringite e Sinusite Aguda: Água do Mar 22%
<b>Dologel®</b>	Dologel gel gengival
<b>A-Cerumen®</b>	Spray dissolvente
	Solução unidoses
<b>Optiserum®</b>	Solução estéril de lavagem ocular
<b>Moustidose®</b>	Leite Repelente
	Cuidado Calmante
	Compressas Calmantes
<b>Parasidose®</b>	Champô Parasidose
	Cuidado de Tratamento



Bárbara Filipa Fernandes de Castro Morais Ramalho

# PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO (PHDA) E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

Monografia intitulada "Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e Abordagens Terapêuticas Emergentes" realizada no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Arminda Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**One.** *I fear that my legacy will be an unfinished poem.  
Like the ones that fill my notebook,  
I don't want to look back  
And see that I could've been so much more than I turned out to be.*

**Two.** *My life is a series of almost's.  
I fear that I will never know that I will not be able to stay around long enough  
To even become good enough to be great, at anything.*

**Three.** *I often feel like I do not belong.  
Like a concert in a library,  
A red dress at a funeral,  
I am a magnet for wide eyed looks.  
I have learned that people will not always tell you when your defect is showing,  
But their eyes will; brows raised in confusion;  
It is more polite to say you are 'one of a kind' than to try understanding why.  
They will say you are 'unique.'  
Claim variety is the spice of life, laugh it off, and dismiss the moment.  
Because it feels too much like a turtle neck in the Summertime.  
These compliments will always feel more like insults.*

**Four.** *I am in a perpetual state of barely getting by. Of trying to catch up.  
Ironic that someone so 'full-speed ahead' can so easily get left behind.*

**Five.** *When people tell me I am amazing I do not believe  
I smile, give thanks and hope not to be discovered.  
I am a fraud.  
If only they knew, that my accomplishments feel a lot more like accidents.  
As if the universe sometimes makes mistakes  
Like a glitch in the solar system; a data error.  
Someone, somewhere, must have spelled my name wrong.  
I hope no one notices.*

**Six.** *The best of intentions with the worst execution.  
I am what happens when a brilliant idea meets a terrible mistake.*

**Seven.** *My life must look a lot like the fourth of July.  
Upon arrival, I light the sky, bright, loud, and temporary.  
I am a beautiful explosion, but only for a moment.  
A pyrotechnic poet; a short lived spectacle.  
I have always wished I was more fireplace than fireworks.*

**Eight.** *I have a love-hate relationship with a pill bottle.  
I am now at 60mg of Adderall a day.  
When I don't take it, I feel useless.  
When I do, the drymouth plagues me and I am less myself,  
But maybe that is a good thing.  
People say they see the difference.  
Say I am more pleasant and agreeable.  
Sometimes I wonder  
If I am medicated to make everyone else's life easier.*

**Nine.** *I wish my life were easier.  
Wish I wasn't such a problem.  
Such a series of unfortunate events.  
There are only so many apologies you get,  
Until "I'm sorry" is no longer enough*

**ADHD: An Honest List of Fears & Confessions**  
Angela Aguire

## ABREVIATURAS

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção;	SLC6A4/5HTT – Gene do Transportador de Serotonina;
SNC – Sistema Nervoso Central;	SNAP-25 – Gene da Proteína 25 Associada ao Sinaptossoma ( <i>Synaptosomal-associated protein 25</i> );
MPH – Metilfenidato ( <i>methylphenidate</i> );	SNARE – Recetor de proteínas SNA ( <i>Soluble NSF – Nethylmaleimide-sensitive factor – Attachment Protein Receptor</i> );
ATX – Atomoxetina ( <i>atomoxetine</i> );	HTRIB – Gene do subtipo IB da Serotonina;
SNS – Serviço Nacional de Saúde;	NA – Noradrenalina;
LDX – Lisdexanfetamina ( <i>lisdexamphetamine</i> );	CPF – Córtex Pré-Frontal;
DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5ª edição ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i> );	PET – Tomografia por Emissão de Positrões ( <i>Positron Emission Tomography</i> );
APA – Associação Psiquiátrica Americana ( <i>American Pshychiatric Association</i> );	AMP – Anfetaminas ( <i>amphetamines</i> );
APD-PHDA – Apresentação predominantemente Desatenta de PHDA;	NT(s) – Neurotransmissor(es);
APHI-PHDA – Apresentação predominantemente Hiperativa-Impulsiva de PHDA;	FDA – <i>Food and Drug Administration</i> ;
AC-PHDA – Apresentação Combinada de PHDA;	DMN – <i>Default Mode Network</i> ;
OMS – Organização Mundial de Saúde;	fMRI – Imagem Funcional por Ressonância Magnética ( <i>Fuctional Magnetic Resonance Imaging</i> );
CID-10 – Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição;	HKD – <i>Hyper-Kynetic Disorder</i> ;
LCM – Lesão/Disfunção Cerebral Mínima;	ESCAP – <i>The European Society for Child and Adolescent Psychiatry</i> ;
CF – Córtex Frontal;	NICE – <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> ;
GxA – Interações Gene-Ambiente;	ADHD – <i>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i> ;
DAT1/SLC6A3 – Gene do Transportador de Dopamina;	CADDRA – <i>The Canadian ADHD Resource Alliance</i> ;
DA – Dopamina;	AAP – <i>American Academy of Pediatrics</i> ;
DRD4 – Gene do subtipo D4 do Recetor de Dopamina;	AACAP – <i>American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> ;
DRD5 – Gene do subtipo D5 do Recetor de Dopamina;	OROS – Sistema de Libertação Modificada (Oral) ( <i>Osmotic-controlled Release Oral Delivery System</i> ).

## **RESUMO**

Conhecida há mais de um século, a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) ganhou relevo especial nas últimas décadas. O aumento da pressão social sobre crianças e adolescentes, no sentido de uma preparação científica e técnica mais profunda, relacionada com a competitividade crescente nas sociedades industrializadas, estará aparentemente a aumentar a sua prevalência. O aumento da escolaridade mínima e a pressão familiar e social para o sucesso académico e profissional estarão a fazer emergir um número significativo de casos antes ignorados. O diagnóstico, e subsequente tratamento assumem contornos de importância social muito significativa, essencialmente por se tratar de uma perturbação que é responsável por manifestações comportamentais confundíveis, com desajustes sociais, na origem de enormes mal-entendidos e também de fenómenos de grande morbilidade. Por tudo isto, importa tratar e monitorizar os indivíduos com esta perturbação, criando paralelamente condições para desmistificar e compreender a natureza da doença, principalmente o grande prejuízo de não a tratar, e potenciar muitas das capacidades manifestadas como vantagens competitivas da mesma.

## **ABSTRACT**

Known for more than a century, the Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD), has gained relevance in the past decades. Industrialized societies have been conducting the young, in order to make them technically and scientifically skilled individuals, competitive within their pairs, which seems to be increasing the prevalence of ADHD. Evolution of compulsory education pressures the families and the society for the academic and professional pursuit and success; these aspects seem to be enhancing a number of ADHD cases, imperceptible before, when social conditions were different. ADHD treatment assumes significant social relevance, essentially because it is responsible for a series of misleading behavioral symptoms, socially inadequate, that cause tremendous misunderstanding and morbidity phenomena. It is crucial to treat and efficaciously follow these persons, developing conditions to support the understanding of the disorder, particularly the great perversity of not treating it, and to enhance much of the competitive strengths of ADHD individuals.



## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	XVII
<b>RESUMO</b> .....	XVIII
<b>ABSTRACT</b> .....	XIX
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	- 16 -
<b>2. DEFINIÇÃO CLÍNICA</b> .....	- 16 -
<b>3. PERSPETIVA GERAL DOS SINTOMAS</b> .....	- 18 -
3.1. SINTOMAS PREPONDERANTES NA APRESENTAÇÃO PREDOMINANTEMENTE DESATENTA.....	- 18 -
3.2. SINTOMAS PREPONDERANTES NA APRESENTAÇÃO PREDOMINANTEMENTE HIPERATIVA-IMPULSIVA.....	- 19 -
3.3. SINTOMAS COMUNS A AMBAS AS APRESENTAÇÕES.....	- 20 -
3.4. COMORBILIDADES.....	- 21 -
<b>4. ETIOLOGIA: RESENHA HISTÓRICA E NEUROBIOLOGIA DA PHDA</b> .....	- 21 -
4.1. FATORES GENÉTICOS DA PHDA.....	- 24 -
4.2. RECEPTORES E NEUROTRANSMISSORES (NEUROQUÍMICA).....	- 24 -
4.3. ANOMALIAS ESTRUTURAIS NOS CÉREBROS DOS INDIVÍDUOS COM PHDA E FUNCIONAIS CEREBRAIS.....	- 25 -
<b>5. DIAGNÓSTICO</b> .....	- 29 -
<b>6. TRATAMENTO</b> .....	- 30 -
6.1. <i>GUIDELINES</i> DE TRATAMENTO.....	- 32 -
6.2. TERAPÊUTICAS NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	- 33 -
6.3. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS.....	- 35 -
6.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE A SEGURANÇA DA MEDICAÇÃO CRÓNICA.....	- 40 -
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	- 41 -
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	XX

## 1. INTRODUÇÃO

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma disfunção do do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo a perturbação mais comum na infância e adolescência, com uma prevalência global estimada de 5,29%<sup>(1,2)</sup>. É caracterizada por um padrão persistente e prejudicial de três sintomas nucleares – desatenção, hiperatividade e impulsividade – que afetam negativamente o desenvolvimento individual, com implicações no bem-estar emocional do indivíduo, nas suas interações interpessoais e no seu desempenho académico e laboral<sup>(1,4)</sup>. Tradicionalmente tem sido encarada como uma perturbação da infância, por ser nessa fase que as dificuldades se começam a manifestar, mas hoje é percecionada como condição crónica, e que, em cerca de um terço dos casos, persiste na idade adulta, com uma prevalência estimada de 4,4%<sup>(3,5)</sup>. É uma perturbação mais prevalente no sexo masculino, mas nos últimos anos tem-se assistido a um número crescente de diagnósticos envolvendo crianças do sexo feminino, o que se deverá, possivelmente, ao maior conhecimento que hoje existe na sociedade relativamente às manifestações heterogéneas da doença<sup>(6)</sup>. De facto, o número de diagnósticos de PHDA registou um aumento de 24% entre 2001 e 2010<sup>(6)</sup>. Embora seja a perturbação pedopsiquiátrica mais estudada em todo o mundo, com um volume literário de quatro publicações científicas por dia, a etiologia da doença ainda não é completamente conhecida, apesar de se saber que é de natureza multifatorial, preponderantemente genética<sup>(127)</sup>. Sabe-se que existe um comprometimento da neurotransmissão cerebral, particularmente nos circuitos dopaminérgicos e noradrenérgicos, dado corroborado pela elevada eficácia terapêutica de estimulantes inespecíficos do SNC na redução dos sintomas centrais da PHDA<sup>(127,13)</sup>. Embora não exista hoje qualquer discussão na comunidade científica competente e bem-esclarecida, de que esta situação corresponde a uma perturbação neurobiológica válida e com potencial de provocar graves efeitos ao longo da vida, a PHDA continua a ser alvo de preconceitos e mitos, nomeadamente o seu tratamento farmacológico largamente discutido no seio da comunicação social, devido a uma eventual sobremedicação de crianças e adolescentes e ao potencial abuso de medicamentos estimulantes<sup>(81)</sup>. Em Portugal encontram-se atualmente indicados para a PHDA o metilfenidato (MPH) e a atomoxetina (ATX). Ambos os medicamentos são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) português, o MPH desde 2003, e a ATX desde 2014. Mais recentemente foi ainda disponibilizado no mercado português a lisdexanfetamina (LDX), um pró-fármaco com magnitude de efeito superior à do MPH<sup>(81)</sup>.

## 2. DEFINIÇÃO CLÍNICA

A definição clínica da PHDA sofreu diversas alterações desde que foi mencionada pela primeira vez no séc. XIX, refletindo o conhecimento vigente em cada época. Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*, 5ª edição do Manual de Diagnóstico (DSM-5) e Estatística das Perturbações Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (APA) “a PHDA é uma perturbação do neuro desenvolvimento definida por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade”<sup>(812)</sup>. O DSM-5 considera que “desatenção e desorganização” envolvem, por exemplo, a incapacidade de permanecer focado na realização de uma tarefa, o



aparente alheamento (de não estar a ouvir), e a perda de pertences, em níveis inapropriados à idade ou ao grau de desenvolvimento do indivíduo<sup>(9)</sup>; por sua vez a “hiperatividade-impulsividade” implica comportamentos desadequados à idade, de atividade excessiva, irrequietude, incapacidade de permanecer sentado ou quieto, intromissão em atividades de outros e dificuldade em aguardar pela sua vez<sup>(9)</sup>.

O DSM-5 apresenta indicações de que existe variabilidade na forma como a PHDA se manifesta em cada pessoa, e até mesmo em diferentes fases da vida de uma mesma pessoa distinguindo, de um modo geral, três apresentações (“subtipos”) da perturbação – a Apresentação predominantemente Desatenta (APD-PHDA), a Apresentação predominantemente Hiperativa-Impulsiva (APHI-PHDA), e uma mistura de ambas, a Apresentação Combinada (AC-PHDA)<sup>(9)</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), denomina-a de “Perturbação Hiperkinética”, categorizando-a dentro das “Perturbações Emocionais e de Comportamento com início na Infância ou na Adolescência”. A definição da OMS prevê a presença simultânea de sintomas de desatenção e irrequietude, em níveis anormais, que tragam prejuízos ao indivíduo em diferentes cenários, e que persistam no tempo; devem poder ser demonstrados por observação direta e não poder ser atribuídos a outras disfunções como perturbações do espectro do autismo<sup>(14)</sup>. Este conceito aproxima-se da apresentação combinada da PHDA definida pelo DSM-5<sup>(11)</sup>.

Não obstante, é de realçar que, de uma perspetiva etiológica, se observa uma disfunção a nível dos mecanismos de regulação da atenção e do autocontrolo, sendo a agitação motora o resultado de uma dificuldade na seleção dos estímulos relevantes devido a uma disfunção nos processos de controlo e inibição de respostas automáticas, tais como respostas motoras e cognitivas<sup>(13)</sup>. É importante encarar a PHDA como um problema primordial de controlo da atenção e dos impulsos, no qual a hiperatividade (quando observada) é uma consequência secundária<sup>(15)</sup>. Neste sentido defende-se que mesmo a denominação atual, “PHDA”, não traduz da melhor forma a sua natureza. Considerar a existência de um “défice” da atenção não é o mais correto, uma vez que o que se verifica é um défice na regulação da atenção: os mecanismos de atenção destes indivíduos são ineficazes, erráticos, e sofrem saturação com facilidade, o que faz com que revelem um desempenho incoerente relativamente à forma como se focam nas atividades<sup>(16)</sup>. Com efeito, esta diferença no processamento da atenção é pronunciada ao ponto de poder assumir uma natureza de “tudo ou nada”: indivíduos incapazes de manter o foco numa atividade, pois facilmente se distraem com qualquer estímulo, que, apesar disso, não é suficiente para ativar os mecanismos de atenção sustentada; ou, contrariamente, indivíduos que se concentram totalmente em algo que conseguiu atingir o seu elevado limiar de excitabilidade ativando os mecanismos atencionais e ficando alheios a tudo o que os rodeia, incapazes de interromper a tarefa, de tão absorvidos no seu objeto de interesse (“hiperfocus”)<sup>(15,17)</sup>.

### 3. PERSPETIVA GERAL DOS SINTOMAS

Como já referido, a PHDA caracteriza-se por três sintomas nucleares – desatenção, hiperatividade e impulsividade – e a apresentação da PHDA é ditada pelo tipo dos sintomas mais frequentes. Na Tabela I pode encontrar-se uma representação sintetizada dos sintomas principais.

Tabela I. Perfis e sintomas característicos das duas apresentações de PHDA (adaptado da referência 16)

	<i>Apresentação predominantemente Desatenta</i>	<i>Apresentação predominantemente Hiperativa-Impulsiva</i>
<b>Idade do Aparecimento</b>	Idade mais Avançada (Ensino Básico ou Secundário)	Idade Precoce (Infantário ou Escola Primária)
<b>Razão de Incidência Rapaz/Rapaziga</b>	Razão Equilibrada	Maior Incidência em Rapazes
<b>Maior Dificuldade</b>	Desempenho Escolar	Comportamento
<b>Descrições Comuns</b>	“Sonhador”, “Ausente”, “Nas nuvens”, “Distraído”	“Não consegue estar quieto nem calado”, “Energia inesgotável”, “Age sem pensar”, “Parece que tem pilhas”, “Endiabrado”
<b>Principais Sintomas</b>	Défice de Atenção Tarefas Incompletas Esquecimentos Desorganização	Impulsividade Atividade Motora Excessiva Barulho
	<b>Sintomas Comuns às duas Apresentações</b>	
	Incoerência no Desempenho Baixa Autoestima Memória Ativa Fraca Motivação Incentivadora Irregular	Inadequação Social Comportamento Desafiante Dificuldades de Aprendizagem Problemas de Sono

Relativamente à sintomatologia, a PHDA é uma condição bastante heterogénea. Todos os indivíduos que sofrem de PHDA revelam alguns dos sintomas enumerados; raramente se manifestam todos ao mesmo tempo, e variam significativamente no tipo e intensidade, com a idade e desenvolvimento do indivíduo. De facto, parece “não existir uma PHDA igual a outra”, cada indivíduo exibe um quadro de sintomas distinto <sup>(16)</sup>.

Fazer uma descrição individual de cada sintoma da PHDA, sem que estes se intercetem, não é fácil, pois encontram-se muito interrelacionados, a presença (ou causa) de uns condicionando o surgimento de outros.

#### 3.1. SINTOMAS PREPONDERANTES NA APRESENTAÇÃO PREDOMINANTEMENTE DESATENTA

**Défice de Atenção:** a vulgar “desatenção” consiste numa dificuldade em manter a atenção sustentada. Os indivíduos com esta perturbação têm menor capacidade de concentração, relativamente aos seus pares neuro-típicos, pois os mecanismos de atenção dos seus cérebros não são igualmente eficazes; distraem-se facilmente, interrompendo com frequência a tarefa em curso, o que faz com que sejam encarados como pessoas pouco persistentes e preguiçosas. A dificuldade em manter o foco intensifica-se quando as atividades em causa são aborrecidas ou fastidiosas: os

mecanismos atencionais rapidamente se saturam, levando a atenção a decair. Consequentemente é comum demorarem mais tempo que os seus pares na execução da maioria das tarefas. Adicionalmente, manifestam grande relutância em começar a trabalhar, quando a exigência do trabalho se afigura elevada (procrastinação). As dificuldades atencionais conferem muitas vezes às crianças com PHDA a característica expressão vaga e ausente<sup>(16)</sup>.

**Tarefas Incompletas:** derivado do facto de possuírem um período de atenção mais curto, é frequente os indivíduos com PHDA deixarem por terminar as atividades que iniciam, ou então, produzirem um trabalho que vai ficando mais “desleixado” (vulgo começar bem, mas acabar mal). Esta aparente falta de perseverança é particularmente problemática no desempenho escolar: quando atingem o ensino secundário acaba por afetar gravemente os seus resultados, dado que não conseguem concluir os instrumentos de avaliação no tempo previsto<sup>(16)</sup>.

**Esquecimentos:** são indivíduos que se esquecem constantemente das coisas e perdem tudo, uma vez que são muito distraídos; isto é consequência de uma fraca memória ativa, que interfere gravemente com a capacidade de organização<sup>(16)</sup>.

**Desorganização:** ainda relacionado com uma memória ativa pouco eficaz, estes indivíduos sentem dificuldade em seguir sequências de instruções, mais ou menos extensas, sem orientação. Verifica-se uma combinação de falhas nas funções de planeamento, previsão de resultados, gestão do tempo e do foco de atenção, que se reflete, entre outras, em desorganização generalizada e menor autonomia<sup>(16)</sup>.

### 3.2. SINTOMAS PREPONDERANTES NA APRESENTAÇÃO PREDOMINANTEMENTE HIPERATIVA-IMPULSIVA

**Impulsividade:** refere-se a uma menor capacidade de inibição de respostas, ou de contrariar a gratificação. Os indivíduos com PHDA revelam dificuldades em parar para pensar antes de agir, em antecipar as consequências dos seus atos, e em aguardar pela sua vez; são desastrados, sujeitam-se a maiores riscos, e estão mais propensos a estar envolvidos em acidentes. É-lhes também mais complicado aprender com os erros passados. Isto explica-se por um problema a nível da inibição de impulsos com origem no circuito cerebral de recompensa; estes indivíduos são perfeitamente capazes de distinguir o certo do errado, pelo que a incapacidade se situa nos mecanismos de controlo. Segundo Russel Barday, “a PHDA não é uma questão de não saber o que fazer, mas de não ser capaz de fazer o que sabe”, é portanto um problema de desempenho e não de conhecimento<sup>(16)</sup>.

**Atividade Motora Excessiva:** antigamente o excesso de atividade era considerado o sintoma principal da PHDA, provavelmente por ser o mais evidente: a descrição da criança que não para quieta, não consegue manter-se sentada, e que, quando sentada, tem de ter uma qualquer parte do seu corpo sempre a mexer-se (o comportamento que na língua inglesa se define por “*fidgeting*”) é, tradicionalmente, a primeira ideia que “nos vem à cabeça” quando se fala em PHDA. Hoje sabe-se que não é assim, e que esta hiperatividade é uma consequência de mecanismos de controlo ineficientes; embora grande parte das crianças com PHDA seja irrequieta, muitas outras não o são, e além disso, esta é uma manifestação que se vai desvanecendo com a idade, tomando os outros sintomas mais evidentes. Esta visão

levou a que muitas crianças com PHDA sem manifestações de hiperatividade (maioritariamente raparigas) passassem despercebidas e fossem diagnosticadas mais tardiamente <sup>(16)</sup>.

**Barulho:** o controlo deficiente dos impulsos também se traduz em crianças tendencialmente mais barulhentas. Algumas nunca se calam e são exasperantes para os seus pares <sup>(16)</sup>.

### 3.3. SINTOMAS COMUNS A AMBAS AS APRESENTAÇÕES

**Incoerência no Desempenho:** determinada pela inconstância das funções executivas destes indivíduos. O curto período em que conseguem manter a atenção sustentada e dirigida para um objetivo (o que permitiria produzir trabalho consistente), as inúmeras interrupções e distrações que introduzem erros e uma quebra de ritmo no trabalho em desenvolvimento, entre várias outras manifestações descritas, fazem com que estes indivíduos tenham um desempenho pouco coerente <sup>(16)</sup>.

**Baixa Autoestima:** estes são indivíduos muito exigentes consigo próprios. Quando são bem-sucedidos não atribuem esse sucesso a si mesmos, sentem-se insatisfeitos, e perante elogios é comum confundirem o ato de reconhecimento com condescendência <sup>(16)</sup>.

**Memória Ativa Fraca:** esta consiste num tipo de memória de curto prazo, também conhecida por “memória de trabalho”, e conforme já referido, encontra-se francamente afetada na PHDA. A memória ativa deficitária não se traduz simplesmente em esquecimentos constantes e em desorganização; ela é parte preponderante das nossas funções executivas, e serve-nos de referência para compreender melhor e orientar decisões, por isso, assiste-se a um comprometimento do processamento de informação sequenciada, o que também interfere na aprendizagem com os erros <sup>(16)</sup>.

**Motivação Incentivadora Irregular:** cinge-se à capacidade de trabalhar para se atingir uma recompensa. A gratificação é o que nos estimula a iniciar determinada tarefa, e a motivação é o que nos permite manter a dedicação durante a execução da mesma, sustentar o nosso esforço em direção ao objetivo, à recompensa. À medida que vão crescendo, as crianças aprendem a adiar a gratificação e a preparar-se para trabalhar por uma recompensa futura, mais longínqua. Para indivíduos com PHDA é mais difícil gerir a recompensa longínqua, e por isso, manter o ritmo de trabalho para a sua obtenção. Executam com mais eficiência as tarefas com uma gratificação imediata, em que conseguem perceber a recompensa tangível. Quando têm, então, de permanecer focados durante longos períodos, a ausência gratificação imediata interfere com facilidade, distraíndo-os do objetivo a longo prazo <sup>(16)</sup>.

**Inadequação Social:** os indivíduos com PHDA têm mais dificuldade em perceber os contextos sociais, o que se correlaciona com a deficiente regulação de impulsos e inibição de respostas. É comum terem comportamentos “deslocados”, irrefletidos. Geralmente é-lhes mais difícil integrar-se num grupo, pelo que é frequente tornarem-se solitários <sup>(16)</sup>.

**Comportamento Desafiante:** muitas crianças, principalmente as de APMI-PHDA, revelam grandes dificuldades em obedecer a regras. Têm problemas com a autoridade, e os castigos muitas vezes até se tomam

contraproducentes, porque dificilmente se deixam disciplinar. Mais tarde, este traço pode refletir-se em maior propensão para comportamentos de risco <sup>(16)</sup>.

**Dificuldades de Aprendizagem:** são comuns a todas as crianças com PHDA, podendo surgir mais tarde ou mais cedo, com maior ou menor gravidade. Enquanto a maior parte revela a presença da perturbação na escola primária, com problemas ao nível da leitura, ortografia e matemática, outras vão fazendo o seu percurso escolar sem grandes dificuldades, ou até com bom desempenho, até que as suas capacidades de atenção e, principalmente, de organização deixam de ser suficientes: uns começam a revelar dificuldades no segundo ciclo, com o maior número de disciplinas; outros no ensino secundário, com a maior exigência de estudo; outros no ensino superior, quando se veem inteiramente responsáveis pela gestão do seu estudo, mas sem autonomia capaz de responder a esse grau de exigência <sup>(15,16)</sup>.

**Problemas de Sono:** muitas crianças têm muita dificuldade a adormecer. Outras dormem um sono muito inquieto, em que “a cama parece um campo de batalha”, com muitos pesadelos e/ou episódios de sonambulismo. Outras ainda, devido ao extenuante excesso de atividade, adormecem facilmente, tendo um sono muito profundo <sup>(16)</sup>.

### 3.4. COMORBILIDADES

Há uma série de sintomas mais comuns em indivíduos com PHDA do que na população em geral. A tendência para que várias doenças ou perturbações coexistam denomina-se de “comorbilidade”. De um modo geral, um indivíduo com esta perturbação tem maior probabilidade de sofrer de: tiques, dislexia, perturbação desafiante de oposição, e perturbações do humor, como ansiedade, depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo e doença bipolar <sup>(16)</sup>. Um doente com PHDA pode revelar mais do que um sintoma de comorbilidade e, como acontece para a PHDA, manifestar diferentes comorbilidades ao longo da vida. Embora os doentes com PHDA estejam mais sujeitos a desenvolver estas doenças que a população em geral, a maioria dos doentes com PHDA não exhibe comorbilidades <sup>(16)</sup>.

## 4. ETIOLOGIA: RESENHA HISTÓRICA E NEUROBIOLOGIA DA PHDA

A interpretação da natureza da perturbação sofreu diversas mudanças ao longo dos tempos, bem como a origem que lhe era atribuída, pelo que é importante realizar uma pequena perspetiva histórica da evolução na conceptualização da doença.

A primeira referência médica conhecida de PHDA reporta-se ao ano de 1775, realizada pelo médico alemão Melchior Adam Weikard, no seu tratado de medicina: “adultos e crianças desatentos, que se distraem com extrema facilidade, apresentando falta de persistência, e um excesso de atividade e impulsividade”. Weikard designou-a por “*Attentio Volubilis*” e atribuí-a a fracas competências parentais, embora também sugerisse alguma predisposição biológica <sup>(12)</sup>.

Em 1902, George Still, pediatra inglês, descreveu uma situação clínica que tinha vindo a identificar em muitas crianças na sua prática clínica, muito semelhante à definição clínica atual da perturbação. Still propôs que a auto gratificação imediata era a característica central destas crianças, e acreditava que um defeito na conduta moral estava na origem das manifestações; este defeito poderia ser consequência de lesões a nível do cérebro, porém, também admitia que os comportamentos se pudessem dever a fatores genéticos e ambientais <sup>(9,12)</sup>. A hipótese de lesão cerebral ganhou relevo após uma epidemia mundial de encefalite, que decorreu entre 1917 e 1928, uma vez que se observou em crianças que recuperaram da encefalite os sintomas de inquietação, distração, elevada excitabilidade e impulsividade, que não estavam presentes antes de terem adoecido. Designou-se esta ocorrência por Desordem Pós-Encefalítica <sup>(9)</sup>. Nas décadas que se seguiram, foi-se observando um grande número de casos com manifestações comportamentais semelhantes, mas sem evidência clara de lesão cerebral, sendo a denominação da perturbação alterado para Lesão/Disfunção Cerebral Mínima (LCM) <sup>(9)</sup>.

Durante a década de 1930 assistiu-se a uma extensa divulgação dos efeitos positivos que a utilização de substâncias estimulantes produzia em adultos que sofriam de perturbações de humor e/ou distúrbios psicológicos. Movido por estes dados empíricos, o médico norte-americano Charles Bradley questionou-se se os efeitos benéficos se poderiam estender à população pediátrica com distúrbios neurológicos e comportamentais. Em 1937 debruçou-se sobre o estudo do efeito da benzedrina, um estimulante do SNC da classe das anfetaminas, em crianças; a investigação foi conduzida num grupo de crianças de idade inferior a 12 anos, residentes no hospital pedopsiquiátrico Emma Pedleton Bradley, em Rhode Island. Desse estudo pôde constatar uma grande melhoria no desempenho escolar em cerca de metade das crianças tratadas, e que, de forma geral, as crianças se encontravam mais calmas e ponderadas, mas não de um modo apático <sup>(9,18)</sup>.

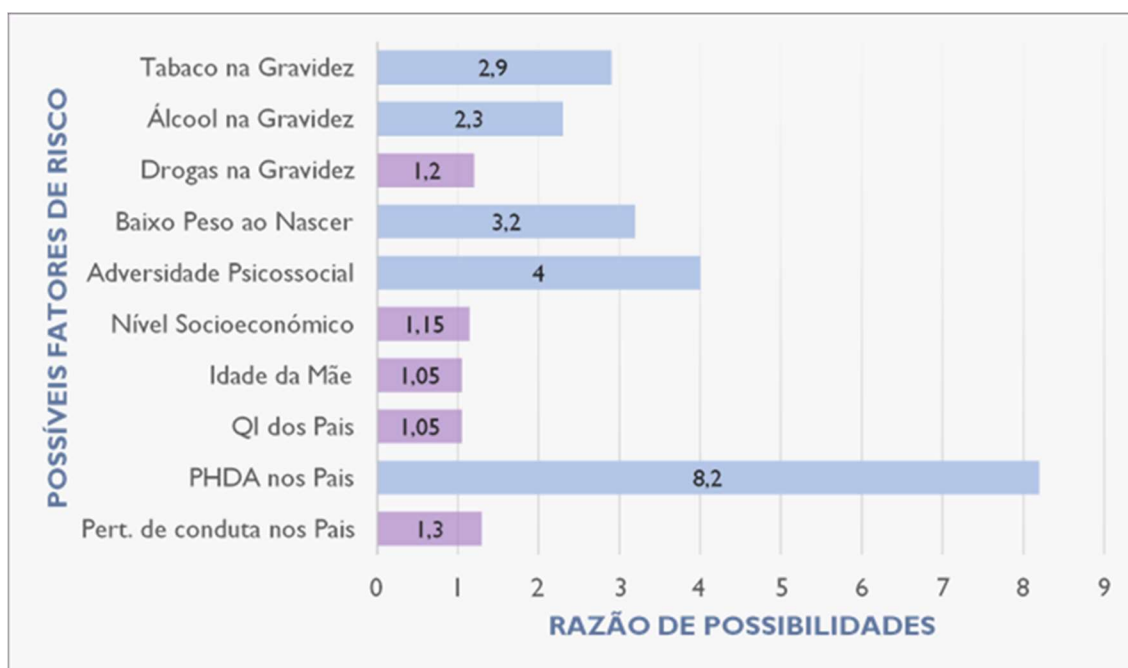
Depois de Bradley, não houve tanto trabalho na matéria até à década de 1950, quando os clínicos “redescobriram” as suas conclusões, lançando a molécula de MPH em 1957. Vários relatórios foram publicados na literatura psiquiátrica e pediátrica acerca das vantagens da utilização de fármacos estimulantes, e a sua utilização especificamente em situações de LCM teve um enorme aumento <sup>(9)</sup>. No final da década de 1970 constavam da literatura cerca de 62 ensaios clínicos controlados, duplamente ocultos, que atestavam a eficácia terapêutica destas moléculas no tratamento de crianças com LCM <sup>(9)</sup>; de entre este volume de literatura interessa realçar o seguinte: a generalidade das conclusões era consistente, e atribuíu os efeitos centrais dos fármacos ao modo como estes interagem com os circuitos dopaminérgicos e noradrenérgicos preferencialmente no córtex frontal (CF) e corpo estriado, sendo ainda sustentados por estudos paralelos em modelos animais <sup>(9,19)</sup>. Firmava-se a hipótese de uma desregulação dopaminérgica e noradrenérgica central que contribuía para a fisiopatologia do distúrbio.

Para além do conhecimento sobre a PHDA, também a designação da perturbação foi evoluindo ao longo do tempo, tendo assumido várias formas: Síndrome Hiperativo, Perturbação Hipercinética, Perturbação de Défice de Atenção, e desde a DSM-III-R, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção. É perceptível que a compreensão do problema principal oscilava constantemente entre a desatenção e a hiperatividade <sup>(12)</sup>.

Paralelamente foram sendo desenvolvidos modelos neuropsicológicos para a perturbação. Hoje, os modelos psicológicos de Russell Barkley que avaliam a inibição, o autocontrolo e as funções executivas, de Thomas Brown que avaliam a ativação, a concentração, o esforço, a emoção, a memória e a ação, e de Ross W. Greene que avaliam a perturbação evolutiva do controlo e da frustração, constituem ainda modelos de referência para a compreensão da PHDA <sup>(13)</sup>.

Nas últimas duas décadas, a investigação estrutural e funcional do cérebro por técnicas de imagiologia permitiu estudar a trajetória de desenvolvimento da morfometria cerebral em doentes com PHDA e compará-los com uma população de controlo. Este estudo permitiu colocar em evidência o envolvimento de diversas áreas cerebrais, incluindo o CF e parietal, núcleos da base, cerebelo, hipocampo e corpo caloso <sup>(12)</sup>.

Nos dias de hoje, sabe-se que a PHDA é um distúrbio complexo, com uma multiplicidade de fatores causais sobrepostos, que incluem componentes genéticos e ambientais. Cada um contribui em parte para que a perturbação se manifeste, e os mecanismos precisos de interação e indução dos sintomas, dos diferentes fatores não são inteiramente conhecidos <sup>(11-13)</sup>.



**Figura I.** Interações GxA mais relevantes: principais fatores de risco, etiológicos e ambientais, expressos em razão de possibilidades (nº de vezes que a presença do fator aumenta o risco de desenvolver PHDA; um valor de razão  $\leq 1$  não é considerado fator de risco) (adaptado da referência 13)

A causa principal para que uma criança desenvolva PHDA é genética, com uma hereditabilidade média de 76% <sup>(13)</sup>. Sendo que esta é menor que 100%, a manifestação da perturbação associa-se à contribuição de fatores ambientais. Assim, efeitos genéticos que poderiam encontrar-se silenciados em outras circunstâncias são revelados pela interferência de fatores do ambiente (interações gene-ambiente, “GxA”) <sup>(11,13)</sup>. Estes podem intervir em diferentes momentos do desenvolvimento da criança, e são determinantes para o fenótipo. Os principais fatores de risco para

desenvolvimento de PHDA encontram-se representados na Fig. 1. Quase todos ocorrem durante a gravidez (pré-natais), ou durante o nascimento da criança (perinatais). Quando um dos pais tem PHDA, o risco da criança desenvolver PHDA é aumentado 8,2 vezes; circunstâncias de adversidade psicossocial multiplicam o risco de PHDA 4 vezes; baixo peso no nascimento aumenta 3,2 vezes o risco da criança ter PHDA; consumo de tabaco pela mãe durante a gravidez aumenta o risco 2,9 vezes; consumo de álcool durante a gravidez aumenta o risco 2,3 vezes <sup>(13)</sup>. Entre outros fatores ambientais podem também referir-se fatores alimentares (açúcares, corantes e conservantes artificiais), apenas em crianças com sensibilidades alimentares, e a exposição a níveis tóxicos de chumbo <sup>(12)</sup>. Apesar da relevância do contexto ambiental, não existe nenhum estudo científico que demonstre que problemas sociais isolados possam estar na origem da PHDA <sup>(20)</sup>.

#### 4.1. FATORES GENÉTICOS DA PHDA

O coeficiente de hereditabilidade da PHDA é de 0,76, o que significa que, se uma criança tiver PHDA, 76% da razão por que a tem é genética. Diversos estudos têm estimado que o risco de sofrer de PHDA se multiplica por 12 a 16 no caso de ter um irmão gémeo com a doença, por 5 a 8 se familiares em primeiro grau tiverem a perturbação (pais ou irmãos), e por 2 se familiares em 2º grau tiverem PHDA (primos, tios, etc.). Nos estudos com familiares de indivíduos com PHDA a prevalência da PHDA era de 10% a 35%, e o risco subia até aos 57% nos filhos se um dos pais tivesse PHDA <sup>(13)</sup>.

Estudos para identificar genes candidatos produziram evidência substancial para genes envolvidos na neurotransmissão. Os principais candidatos são os genes DAT1/SLC6A3 (codificam para o transportador da dopamina, DA), DRD4 e DRD5 (receptores do subtipo D4 e D5 da DA), SLC6A4/5HTT (transportador da serotonina), SNAP-25 (componente do complexo *trans*-SNARE, envolvido na exocitose de vesículas sinápticas, nomeadamente a nível da fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática), e HTR1B (receptor 1B da serotonina) <sup>(12,13,20)</sup>.

#### 4.2. RECEPTORES E NEUROTRANSMISSORES (NEUROQUÍMICA)

Os estudos indicam que na PHDA há problemas nos circuitos reguladores que permitem a comunicação entre o córtex pré-frontal e os núcleos da base. Estas áreas comunicam entre si através de DA e de noradrenalina (NA). Têm sido realizados estudos em animais que mostram que os níveis baixos de NA no cérebro produzem hiperatividade e impulsividade <sup>(13)</sup>; para o sistema adrenérgico, descobriu-se que os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 no córtex pré-frontal (CPF) estão envolvidos no controlo inibitório da atividade locomotora, o que é um dado com importância significativa para a fisiopatologia da PHDA <sup>(13,21)</sup>. Para além dos estudos que implicam os receptores D4 e D5, evidências recentes de estudos de neuroimagem através de tomografia por emissão de positrões (PET) demonstraram menor disponibilidade dos subtipos D2 e D3 do recetor da DA em adultos com PHDA, o que se correlaciona com sintomas



de desatenção; também demonstraram um aumento significativo da ativação dos recetores de DA no núcleo caudado direito, em relação a controlos sãos <sup>(1322)</sup>.

Os estimulantes são os fármacos de primeira linha para o tratamento da PHDA, e incluem MPH e anfetaminas (AMP). Os dois medicamentos são inibidores da recaptação de DA e/ou NA, isto é, evitam que os neurotransmissores (NTs) sejam reciclados, pelo que aumentam os seus níveis disponíveis para ativação dos neurónios pós-sinápticos; no caso das AMP, estas ainda promovem uma maior libertação de DA e NA para o espaço extracelular. Outros medicamentos não-estimulantes aprovados pela FDA para o tratamento da PHDA, como os agonistas dos recetores adrenérgicos  $\alpha$ -2, clonidina e guanfacina, atuam mimetizando o efeito da NA nos recetores  $\alpha$ -2 ao nível do CPF <sup>(122223)</sup>. Mais estudos sistemáticos evidenciaram também algum envolvimento de outros sistemas de NTs, incluindo o sistema serotoninérgico e colinérgico <sup>(23)</sup>.

Para sumariar, a investigação mais recente indica que a PHDA deverá envolver mais do que os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos, parecendo ser a consequência de interações disfuncionais entre vários sistemas de NTs <sup>(11)</sup>.

#### 4.3. ANOMALIAS ESTRUTURAIS NOS CÉREBROS DOS INDIVÍDUOS COM PHDA

O cérebro, como é sabido, tem circuitos especiais para cada uma das suas diferentes funções. Os circuitos da atenção centram-se no CPF e controlam a memória ativa, a atenção e a inibição de respostas. Nas crianças com PHDA os circuitos e grupos de neurónios que controlam a atenção são de menor tamanho e mostram menor atividade

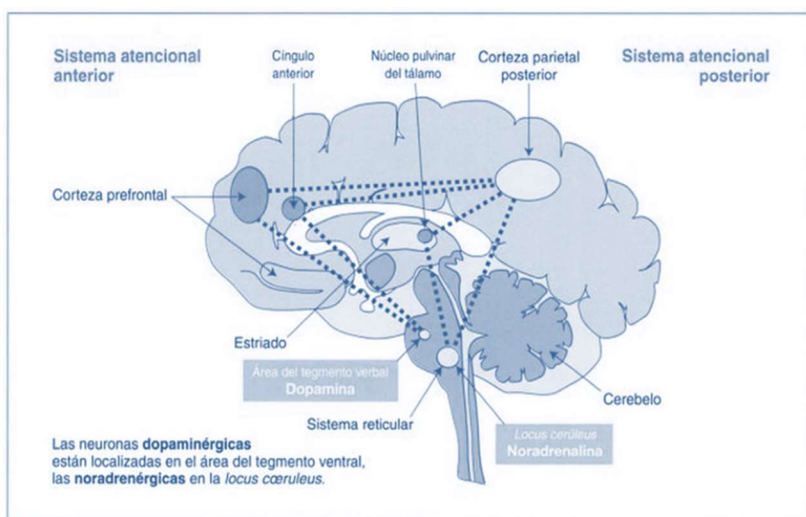
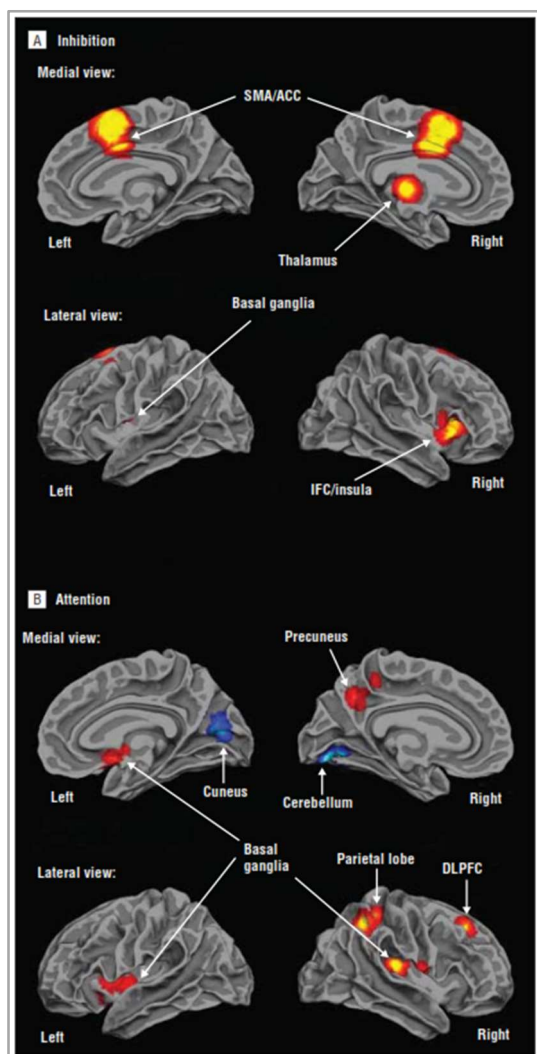


Figura 2. Circuitos atencionais no cérebro (adaptado da referência 13)

funcional. Nos indivíduos com PHDA, em que estes circuitos funcionam de forma deficiente, o que faz com que o processamento da informação seja defeituoso <sup>(13)</sup>.

Diversos estudos de neuroimagem têm localizado várias áreas que se encontram afetadas em crianças com PHDA. Para lá do CF, têm-se descrito alterações no tamanho e na função

ao nível do corpo caloso e dos núcleos da base. Os núcleos da base (principalmente no que diz respeito ao corpo estriado – núcleo caudado e putamen – e *globus pallidus*) estão implicados no controlo de impulsos, tendo como função coordenar e filtrar a informação que chega a outras regiões do cérebro, e inibir as respostas automáticas. Os núcleos da base fazem parte de um circuito, no qual se conectam às zonas frontais (onde se centram as funções executivas), desempenhando um papel importante na regulação das mesmas <sup>(1324)</sup>. O CPF encarrega-se da função



**Figura 3.** Ativação diferencial das regiões cerebrais em indivíduos com PHDA, face a controlos neuro-típicos, durante a execução de tarefas de inibição e de tarefas de atenção. As regiões onde se observou hipoatividade em indivíduos com PHDA comparativamente com controlos são encontradas assinaladas a laranja e vermelho, enquanto aquelas onde se registou hiperatividade se encontram assinaladas a azul. A) Tarefas de inibição: observou-se uma menor ativação em indivíduos com PHDA, relativamente a controlos são a nível de: i) CPF inferior direito, estendendo-se para a região da ínsula, num nicho que interage com a área motora suplementar e o setor cognitivo do cíngulo anterior; ii) núcleo caudado esquerdo, estendendo-se para o putamen e ínsula; iii) tálamo médio direito. B) Tarefas de atenção: observou-se uma menor ativação em indivíduos com PHDA, relativamente a controlos são a nível de: i) CPF dorsolateral direito; ii) putamen esquerdo e *globus pallidus*; iii) tálamo posterior direito (pulvinar); iv) terminação do núcleo caudado, estendendo-se para a ínsula posterior; v) lobo parietal inferior direito; vi) *precuneus* e lobo temporal superior. Registou-se uma maior ativação nas regiões do *cuneus* esquerdo e cerebelo direito em indivíduos com PHDA, face aos controlos (adaptado da referência 27)

executiva: como planificar uma ação, iniciá-la, regular se se está a desempenhá-la bem ou mal, dar-se conta de erros e corrigi-los, ver se se está a seguir o plano, evitar distrações por estímulos irrelevantes, gerir interferências, ser flexível perante alterações das circunstâncias, e ser capaz de concluir a ação. As crianças com PHDA têm um CPF mais pequeno, e com menor atividade funcional <sup>(13)</sup>.

Para além disso, foi também demonstrado que as crianças com PHDA possuem núcleos da base de menor dimensão <sup>(13)</sup>. Estudos em modelos animais, nos quais se tinham provocado lesões no corpo estriado, produziram sintomas de hiperatividade e uma fraca *performance* da memória de trabalho e da inibição de respostas. A região do corpo estriado é uma das zonas mais ricas em sinapses dopaminérgicas, sendo a DA muito importante na regulação da sua atividade, e comprovou-se que a medicação da PHDA provoca grandes efeitos nesta zona <sup>(13,24-26)</sup>.

Também o núcleo *accumbens* se encontra alterado nas crianças com PHDA. Localiza-se na cabeça do núcleo caudado,

anterior ao putamen, projetando-se para o *globus pallidus*, e também para o hipotálamo e amígdala, envolvidos no sistema límbico; também conecta com o cíngulo anterior e com as zonas do CPF. O núcleo *accumbens* faz parte do sistema de recompensa (via

dopaminérgica meso límbica), um circuito que é responsável por processar a gratificação e gerir a motivação

incentivadora; é um sistema fundamental para que consigamos manter o empenho, durante o processo de execução de uma tarefa, até atingir o objetivo, e para que a queiramos fazer novamente <sup>(17)</sup>.

Estudos mais recentes de neuroimagem funcional <sup>(27)</sup>, que investigaram áreas do cérebro, em que a atividade neuronal era menor nos indivíduos diagnosticados com a perturbação, comparativamente com controlos sãos, revelaram que: apesar de se verificarem anomalias funcionais tanto nas zonas frontais, como nas dos núcleos da base, as diferenças em relação aos controlos eram significativamente mais acentuadas nas regiões basais; de facto, nas áreas mais frontais, as alterações mais relevantes centravam-se no CPF e no córtex dorso-lateral, não sendo tão abrangentes à totalidade do CF como seria de prever (uma vez que aí se centram as funções de execução, comprometidas na PHDA). Efetivamente, as maiores diferenças encontraram-se na atividade neuronal dos núcleos da base; isto pode ser traduzido numa maior afetação das funções regulatórias, em detrimento das funções executivas *per se*, isto é, o problema mais intenso diz respeito à capacidade de autocontrolo e gestão das funções executivas, e não no que toca à capacidade de execução em si <sup>(1727)</sup>.

Também o cíngulo anterior cerebral é importante na neurobiologia da PHDA. Comprovou-se que o cíngulo anterior tem uma região que está implicada na regulação da atenção e na eliminação das distrações (o “setor atencional” ou “cognitivo”), e uma região, mais anterior, imediatamente atrás do corpo caloso, que está implicada na regulação do humor (“setor afetivo”). Sabemos que a função do setor afetivo do cíngulo anterior está alterada nos indivíduos com PHDA. Contudo, a linha que separa estes dois setores do cíngulo não é clara, e há neurónios do setor afetivo que se encontram muito próximos de neurónios do setor cognitivo. Isto explica o facto das crianças com PHDA terem muitos problemas na regulação das suas emoções, sendo pouco capazes de gerir a sua frustração e sofrendo com frequência de distúrbios afetivos <sup>(1728)</sup>.

Estudos recentes de imagem estrutural identificaram ainda alterações numa outra área do cérebro. Cinco grupos de investigadores <sup>(29-33)</sup> observaram anomalias estruturais a nível do cerebelo, em crianças com PHDA, que incluíam redução do volume de regiões específicas do vérmis cerebelar. De facto, os dados clínicos e de investigação dos últimos 20 anos têm revelado envolvimento cerebelar em vários processos cognitivos e afetivos. Adicionalmente, em 2001, Middleton e Strick <sup>(34)</sup> demonstraram a existência de ligações cerebelares-corticais que apontavam para a possibilidade de existir um circuito cerebelar-pré-frontal envolvido na neurobiologia da PHDA. Ainda outros estudos conseguiram correlacionar volumes menores do cerebelo com problemas significativos a nível da atenção <sup>(17193435)</sup>.

Mais recentemente ainda, começou a dar-se atenção a um circuito que se denominou *Default Mode Network (DMN)*, que em português se pode traduzir em “Sistema de Ativação por Defeito”. O *DMN* surgiu como um grupo de regiões cerebrais, em que se detetou que a atividade neuronal nessas regiões diminuía, quando o indivíduo que se encontrava em repouso, começava a realizar uma tarefa – ou seja, quando se alternava de um estado passivo para um estado de atividade. O *DMN* abrange particularmente o CPF medial e o cíngulo posterior e parietal-inferior <sup>(1736)</sup>.

O *DMN* passou a constituir uma potencial região de interesse para a fisiopatologia da PHDA, pois encontra-se contra correlacionado com tarefas que exigem atenção externa – em situações em que é necessária a ativação de

mecanismos atencionais, ou em tarefas que envolvam funções executivas, as regiões do *DMN* são inativadas, para que as outras possam ser ativadas<sup>(36)</sup>; esta contra correlação depende das características das tarefas a desempenhar, que ditam as zonas cerebrais que é necessário ativar. Posto isto, sugere-se que o *DMN* seja importante em tarefas cognitivas superiores, particularmente porque se pôde comprovar que a eficiência com que as regiões do *DMN* são desativadas, se associa à *performance* da execução da tarefa<sup>(36)</sup>. Sabe-se que o *DMN* atinge a maturação na adolescência e que declina na velhice<sup>(36)</sup>. Através de estudos de imagem funcional de ressonância magnética (*fMRI*) realizados em idosos, Sambataro e os seus colegas<sup>(37)</sup> demonstraram que durante a execução de tarefas que requerem a função de memória de trabalho a desativação do *DMN* diminuía, o que se refletia num declínio no desempenho da tarefa – a correta inativação do CPF medial e do cíngulo posterior e parietal-inferior é, pois, fundamental para o bom desempenho de atividades que recrutam as funções executivas<sup>(17,36,37)</sup>.

Em 2012, Cortese e Castellanos, e a sua equipa, realizaram uma meta-análise de estudos de *fMRI* em indivíduos com PHDA vs. controlos são<sup>(38)</sup>. Puderam confirmar que as zonas que correspondiam ao *DMN* se encontravam mais desenvolvidas nos indivíduos com a perturbação, do que nos controlos são<sup>(38)</sup>. Para além disso, as crianças com PHDA têm uma conectividade atípica no *DMN*<sup>(39)</sup>. As conclusões sobre a conectividade atípica a nível do CPF medial ventral (conexão entre CPF medial ventral e cíngulo posterior) vão de encontro às hipóteses da influência da motivação e do sistema de recompensa na PHDA; as regiões de processamento de gratificação, que revelaram anomalias funcionais na PHDA, incluem muitas vezes regiões do *DMN*, particularmente o CPF medial ventral<sup>(39)</sup>.

Em suma, as crianças com PHDA possuem um *DMN* mais ativo do que seria desejado, durante atividades que carecem de atenção, interferindo com a capacidade de foco, e por conseguinte, com o bom desempenho. Adicionalmente, a sobreposição do *DMN* e do sistema de recompensa interfere no modo como o incentivo a motivação modula a ativação de zonas executivas. Nas crianças neuro-típicas o *DMN* é inativado com a mesma facilidade perante um incentivo maior ou um incentivo menor, mas nas crianças com PHDA apenas é observável inativação razoável do *DMN* perante um incentivo maior, confirmando que na PHDA a motivação desempenha um papel de grande importância na capacidade de concretização em determinadas tarefas<sup>(17,40)</sup>.

## 5. DIAGNÓSTICO

Devido à etiologia complexa da PHDA, e à falta de um marcador (neuro)biológico mensurável que permita a identificação inequívoca da doença, o seu diagnóstico requer uma avaliação detalhada, dividida em avaliação médica e



Figura 4. Exemplo esquemático das etapas de diagnóstico (adaptado da referência 42)

psicológica <sup>(41)</sup>. É fundamental despistar outra doença como causa dos sintomas revelados. A Fig. 4 representa as diversas abordagens que devem ser conduzidas para o diagnóstico rigoroso de PHDA <sup>(42) ou (41,42)</sup>.

A parte principal do diagnóstico diz respeito aos sintomas, nomeadamente o tipo, a sua frequência, duração e manifestação em diferentes contextos; a informação aferida deverá coincidir com os critérios preconizados nos dois manuais de maior referência de diagnóstico de PHDA, o *DSM-5* e o *CID-10* <sup>(42)</sup>. A avaliação diagnóstica deve ser realizada por equipas multidisciplinares, com especialistas qualificados para o efeito – psicólogos, (pedo)psiquiatras, pediatras do desenvolvimento, neuropediatras, neurologistas, etc. <sup>(41)</sup>.

A avaliação médica contempla o levantamento da história clínica e social do doente, que pode realizar-se por intermédio de entrevistas semiestruturadas (existem vários modelos disponíveis). Estas podem ser realizadas aos pais, professores, e em alguns casos, principalmente quando o doente já tem idade suficiente, ao próprio doente. Apesar de terem algum grau de subjetividade associado, são uteis na aferição de informações importantes como a intensidade dos sintomas, quando começaram a revelar-se, entre outros. Deve também investigar-se antecedentes familiares da doença, bem como a história do nascimento do doente (complicações no momento do parto, peso ao nascer, volume encefálico, etc.) <sup>(3,12,144)</sup>.

A avaliação neuropsicológica, por sua vez, para lá de indagar o contexto social e emocional do doente, permite aferir o seu nível de desenvolvimento cognitivo, através de medidas de inteligência e avaliação das suas funções cognitivas <sup>(124)</sup>.

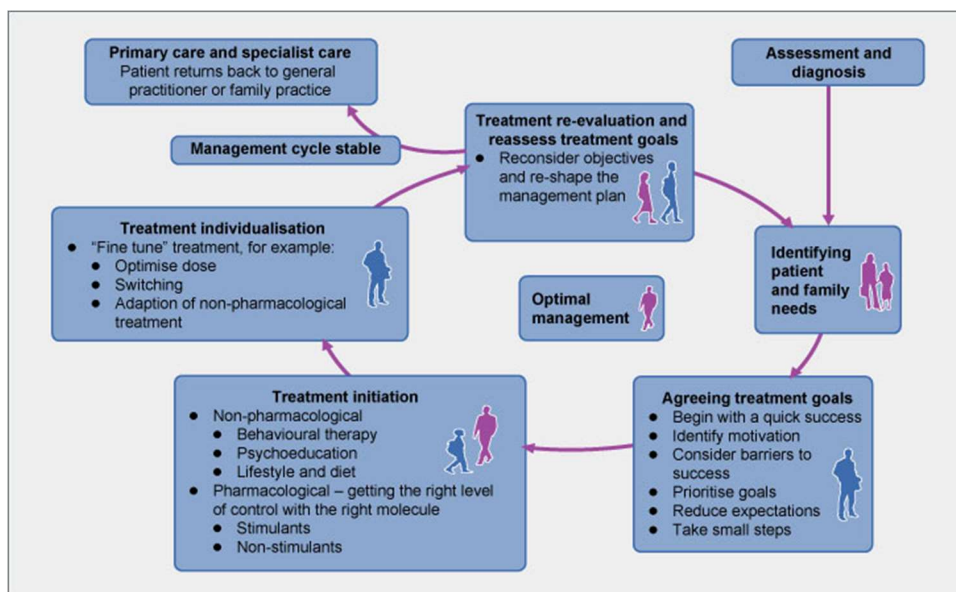
## **6. TRATAMENTO**

Depois de efetuado o diagnóstico de PHDA existe uma variedade de opções de tratamento disponíveis, quer farmacológicas quer não-farmacológicas <sup>(43)</sup>. O tratamento farmacológico continua envolto em muita controvérsia, por ter psicoestimulantes como fármacos de primeira linha, e por se assistir ao aumento significativo da prevalência da disfunção nos últimos anos, o que levanta a questão de eventual sobrediagnóstico e sobremedicação, e exalta o risco potencial de abuso destes medicamentos <sup>(6)</sup>. Não obstante, é crucial entender que apesar do tratamento farmacológico ter implícitos eventuais riscos, não tratar esta perturbação acarreta riscos muito mais pronunciados. A elevada morbidade desta disfunção traduz-se numa probabilidade muito mais elevada de fracasso escolar, abuso de substâncias, perturbação de oposição, depressão, ansiedade, e morte por acidente uma vez que estas crianças e jovens estão muito mais vezes envolvidos em acidentes com necessidade de recorrer às urgências hospitalares devido à ocorrência de fraturas, traumas, contusões, ingestão acidental de produtos químicos perigosos, etc. <sup>(14,17)</sup> Uma meta-análise recente avaliou o risco de ocorrência de “danos” não intencionais na PHDA <sup>(44)</sup>, e o impacto da medicação na redução da ocorrência destes acidentes, tendo concluído que a intervenção farmacológica tinha um impacto muito importante e positivo na saúde indivíduo, com reflexo na Saúde Pública, na redução do sofrimento e stress associados a estas ocorrências, nos doentes e suas famílias, mas também, na redução da despesa pública <sup>(1-544)</sup>. O objetivo do tratamento da PHDA é atingido quando os sintomas da perturbação, que trazem prejuízo à vida do doente, são reduzidos significativamente, melhorando a qualidade de vida do doente, pelo que os efeitos benéficos do tratamento compensam alguns efeitos adversos indesejados. Não se trata apenas de aliviar os sintomas, mas também de reduzir o comprometimento funcional e melhorar a qualidade de vida <sup>(12,42,43)</sup>. É importante entender que o tratamento da PHDA não é uma cura, e que esta tem de ser compreendida e aceite como uma condição crónica, o que constitui uma etapa fundamental para se otimizar a gestão da doença. Do ponto de vista dos pais, o controlo dos sintomas nos seus filhos, assim como conseguir que estes sejam bem-sucedidos social e academicamente pode ser também considerado como objetivo do tratamento <sup>(12,42,43)</sup>.

Os doentes com PHDA defendem que uma melhoria na compreensão e reconhecimento da PHDA como uma disfunção real, aliado a um tratamento que melhore o seu sentimento de “normalidade” e integração social, lhes permite atingir o seu potencial e concretizar os objetivos de tratamento. A falta de conhecimento e de reconhecimento da PHDA é entendida como uma barreira na integração social dos doentes adultos com PHDA, e no seu reconhecimento como indivíduos com pontos fracos e pontos fortes <sup>(12,42,43)</sup>.

Quando falamos do tratamento da PHDA falamos da implementação de um ciclo de etapas que vai sendo aperfeiçoado ao longo do tempo, de modo a permitir ao doente, a melhor gestão da sua condição <sup>(1743)</sup>.

Assim, a gestão ótima da PHDA (Fig 5) é um processo que deve sempre incluir as informações fornecidas pelo doente, seus familiares e/ou cuidadores, a escola ou



**Figura 5.** Processo de otimização da gestão da PHDA: intervenções a curto e longo prazo. Após o diagnóstico, deve identificar-se as necessidades do doente e família, estabelecer, em conjunto, os objetivos do tratamento, e gerir expectativas. Dá-se início ao tratamento em si, seguido de uma gradual otimização do mesmo, tornando-o mais individualizado. Deve proceder-se regularmente à reavaliação das necessidades e adequação do tratamento, para efetuar ajustes. Este ciclo de gestão da doença engloba a participação de cuidados primários de saúde e de especialistas, na monitorização do doente (adaptado da referência 43)

outros contextos em que o doente esteja inserido, de modo a auxiliar no estabelecimento da intervenção terapêutica mais apropriada, e identificar quais as necessidades específicas do doente, os objetivos e expectativas dos intervenientes referidos com a implementação do tratamento <sup>(43)</sup>. Normalmente é elaborado um plano de tratamento multimodal, personalizado e centrado nas características e particularidades de cada doente. Para identificar as necessidades do doente, e também da sua família, deve-se lidar com diversos aspetos das suas vidas, usando de uma abordagem que consiga aferir as questões relativas às vertentes sociais, ocupacionais, emocionais, comportamentais e académicas das suas vidas <sup>(4243)</sup>.

Uma vez estabelecido o plano de tratamento, observam-se três fases até se atingir o objetivo a longo prazo, que é a obtenção de um modelo estável e otimizado de gestão de doença: a primeira fase do tratamento, relativamente à qual se obtém com relativa facilidade uma resposta inicial; uma segunda fase, ditada pelo *follow-up* das respostas do doente às intervenções, no qual as doses são aferidas até se alcançar a dose ótima e se faz a gestão dos efeitos adversos, aperfeiçoando e personalizando a terapêutica; uma terceira fase, a final, relacionada com a cronicidade da condição, na qual são reavaliadas periodicamente as necessidades do doente que, à medida que vai progredindo ao longo dos vários estágios, se vão modificando; os objetivos do tratamento são realinhados em direção às novas necessidades e corrigindo sintomas residuais <sup>(1743)</sup>. Por exemplo, jovens que recebam tratamento para a PHDA deverão ser reavaliados na sua transição para a vida adulta relativamente à necessidade de continuar o tratamento. Nesta fase de

estabilização do ciclo de gestão da doença, a avaliação periódica do doente deve ser uma responsabilidade partilhada entre cuidados primários de saúde e especialistas <sup>(43)</sup>.

## 6.1. GUIDELINES DE TRATAMENTO

A gestão da PHDA encontra-se preconizada em diversas *guidelines* internacionais, aplicada na prática clínica europeia, tais como *European Clinical Guidelines for HKD* da *The European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP)*; *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines* (diagnóstico e gestão da PHDA em crianças, jovens e adultos); *The British Association for Psychopharmacology Guidelines* (recomendações para a terapêutica farmacológica da PHDA); *The European Network Adult ADHD Consensus Statement*; *Canadian ADHD Practice Guidelines (CADDRA)*; *Global Consensus on ADHD/IKD*; *American Academy of Pediatrics (AAP)* (diagnóstico, avaliação e tratamento da PHDA em crianças e adolescentes); *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)* (avaliação e tratamento de crianças e adolescentes segundo os parâmetros clínicos de PHDA) <sup>(45)</sup>.

A intervenção deve, então, ser planeada, sempre que possível, numa base individual, tendo em conta a severidade, o impacto, as comorbilidades e as preferências de cada criança e da sua família. As *guidelines* são unânimes nas recomendações de intervenção multimodal. Designamos como multimodais as abordagens terapêuticas que combinam intervenções psicossociais com intervenções farmacológicas (Fig. 4) <sup>(45)</sup>. Investigação recente tem posto em evidência o efeito sinérgico dos tratamentos combinados (estimulantes e intervenção comportamental fornecidos simultaneamente) permitindo melhores resultados e a redução das doses e frequência e/ou intensidade de ambos os tipos de tratamento <sup>(12)</sup>.

Independentemente do tipo de abordagem que se decida fazer, a base deverá sempre assentar na psicoeducação prestada ao doente, à família, e aos professores, assim como a todos aqueles que contactem diariamente com o doente <sup>(12)</sup>. A etapa fundamental é obter a compreensão e aceitação do problema, tendo sempre presente que não se trata primariamente de um

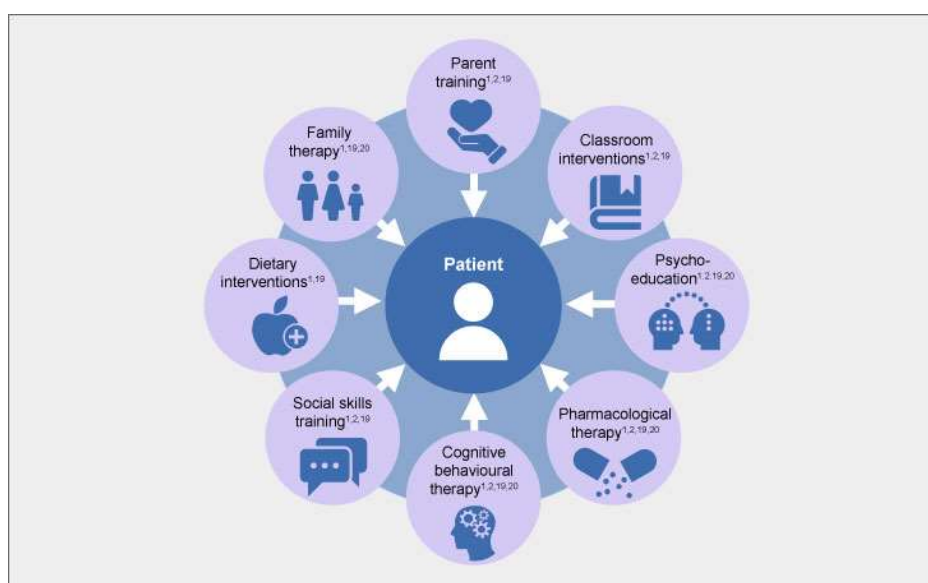


Figura 6. O tratamento multimodal da PHDA (adaptado da referência 43)

problema disciplinar ou dependente da vontade da criança. Mesmo na ausência de terapia comportamental formal, é adequado fornecer a pais e professores informação sobre como identificar e lidar com certos problemas



comportamentais. Discutir com o doente e família todos os aspetos relacionados com as suas crenças e dúvidas relativamente à medicação pode ser particularmente útil nos casos em que esta está indicada <sup>(12,46,47)</sup>. Há estratégias terapêuticas que englobam treinos dirigidos à criança envolvendo atenção, comportamento, competências psicomotoras, sociais e emocionais e intervenções mais direcionadas à família e à escola, concretamente o treino de competências parentais, terapia familiar, participação em grupos de pais e estratégias práticas para sala de aula <sup>(12)</sup>. A terapêutica comportamental engloba modificações que devem ocorrer em casa, na escola e em qualquer outro local ou contexto em que a criança passe alguma parte do seu dia. Inclui um amplo espectro de intervenções específicas, que têm como objetivo central modificar o ambiente físico ou social, de forma a condicionar o comportamento <sup>(12)</sup>.

Conforme

representado na Fig. 7,

a etapa inicial de qualquer esquema terapêutico deve

basear-se na psicoeducação, dispo-

nibilizada ao indivíduo que sofre da pertur-

bação, bem como a todos os que lhe são

próximos; crianças com idade inferior a 6

anos: recomenda-se intervenções não-

farmacológicas;

crianças/jovens com idade superior a 6 anos e sintomas moderados de PHDA: recomenda-se intervenção não-farmacológica e, na persistência dos sintomas, introdução de medicação; crianças/jovens de idade superior a 6 anos com sintomas severos de PHDA ou adultos: recomenda-se intervenção farmacológica, com estimulantes, como primeira linha de tratamento, complementada com terapêuticas não-farmacológicas (no caso particular de adultos, deve preferir-se medicamentos de ação intermédia/prolongada, para melhor adesão, redução do risco de abuso, e promoção de condução segura) <sup>(12,17,43)</sup>.

## 6.2. TERAPÊUTICAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

As terapêuticas não-farmacológicas para a PHDA poderão envolver intervenções comportamentais, psicológicas, sociais, educacionais e de estilo de vida (Fig. 8) <sup>(12,48,49)</sup>.

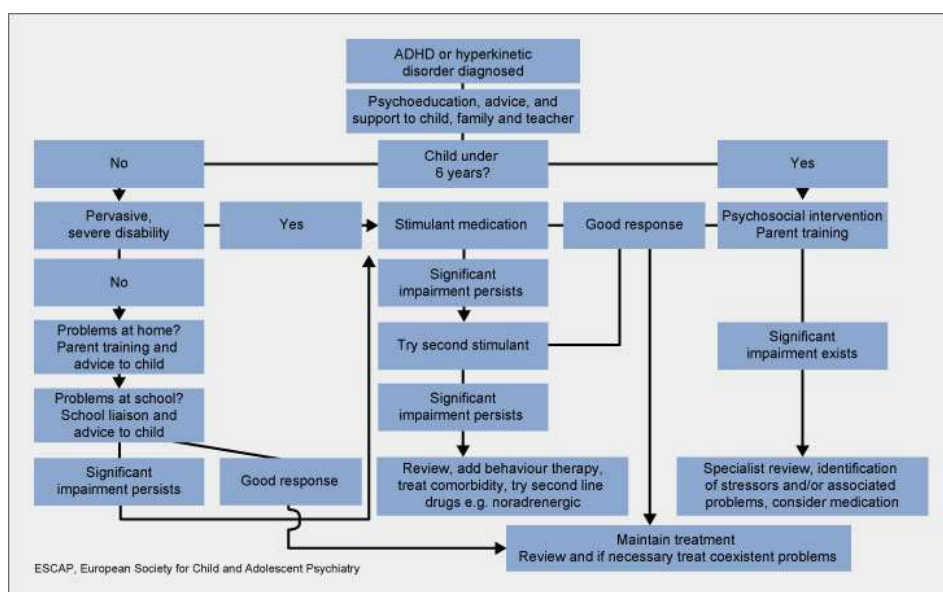
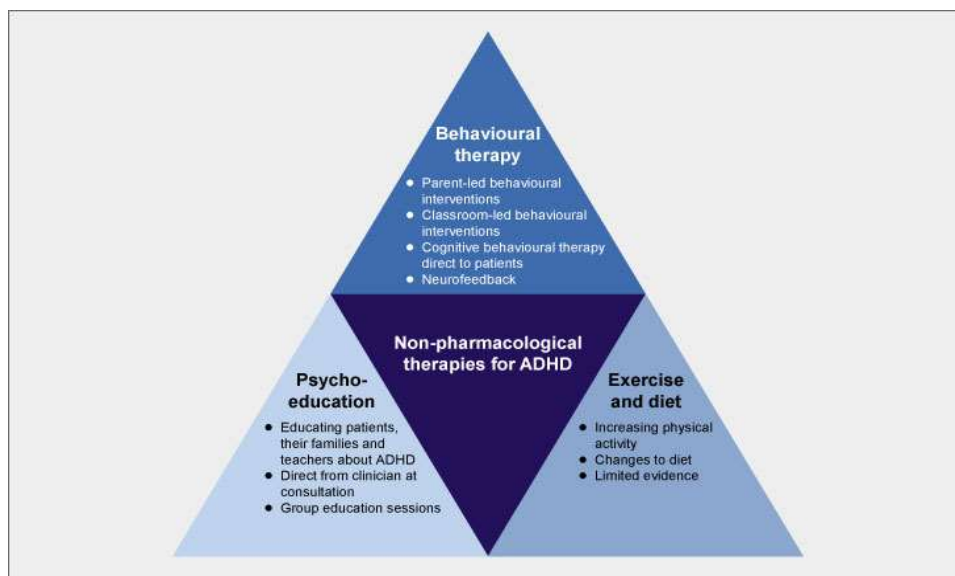


Figura 7. Guidelines de tratamento, segundo ESCAP. Após o diagnóstico, o tratamento da PHDA deve iniciar-se pela psicoeducação e aconselhamento, prestados ao doente, família e demais intervenientes. Consoante a idade do doente (maior ou menor de 6 anos), e a severidade dos sintomas, considera-se a intervenção farmacológica. Ajustes ao plano terapêutico são realizados mediante a resposta observada (adaptado da referência 43)

Poderão ser recomendadas como terapêuticas iniciais nas situações em que os sintomas são ligeiros, com impacto mínimo no funcionamento da criança, quando os pais discordam da medicação, ou ainda em situações de diagnóstico duvidoso, com desacordo marcado entre os pais e os professores, relativamente aos sintomas. Em crianças pré-escolares, a intervenção comportamental é, na quase totalidade dos casos, a primeira opção <sup>(1248)</sup>.

As intervenções psicossociais comportamentais dirigidas aos pais constituem uma intervenção empiricamente



**Figura 8.** Terapêuticas não-farmacológicas disponíveis para a PHDA (adaptado da referência 48)

validada para a PHDA: têm demonstrado eficácia na redução dos sintomas centrais da perturbação, proporcionando também uma relação mais sólida entre pais e filhos com efeitos muito positivos no bem-estar emocional da criança; promove

também estratégias parentais mais positivas e eficazes e melhor compreensão da doença, pelo que fomentam sentimentos de tolerância nos pais. De uma forma geral são programas estruturados com pontos em comum: i) psicoeducação sobre a PHDA; ii) privilegiam-se inicialmente estratégias que promovem o aparecimento e aumento de comportamentos positivos através do brincar e do elogio; iii) estabelecendo regras e rotinas que, se cumpridas, podem ser recompensadas. Seguem-se algumas estratégias para lidar com comportamentos negativos (ignorar, tempo de pausa, perda de recompensas ou privilégios). Destacam-se o Programa de Barkley (1987), o Programa de Educação Parental *New Forest* (1999), o Programa Juntos no Desafio (2010) e o Programa Anos Incríveis (2001); os últimos dois programas são, respetivamente, desenhados em Portugal e com adaptação portuguesa (implementado nomeadamente no Hospital Pediátrico de Coimbra) <sup>(1248)</sup>. Estudos portugueses com crianças em idade pré-escolar com sintomas indicadores de PHDA, demonstraram a eficácia do último na redução dos comportamentos problemáticos, e a nível da perceção de competência dos pais, mesmo 12 meses após o final da intervenção <sup>(1250)</sup>.

As intervenções comportamentais dirigidas ao doente incorporaram estratégias que capacitam a criança/adolescente a fazer face às dificuldades que acompanham esta condição; são de uma importância particular, dada a cronicidade da PHDA <sup>(12)</sup>. Devem, então, incorporar estratégias cognitivas e comportamentais que potenciem a capacidade de autocontrolo (treino autoinstrucional), o treino na resolução de problemas, a identificação e implementação de estratégias para lidar com as emoções negativas, e a promoção de competências sociais através de ferramentas como:

i) a adoção de incentivos positivos, e redução de comportamentos negativos e autodestrutivos; ii) o recurso a lembretes e a instrumentos de auxílio de memória e organização, como calendários, agendas e listas de tarefas a executar; iii) a criação de ambientes estruturados e de rotinas/horários; iv) o não estabelecer mais do que dois objetivos em simultâneo e investir nas forças e talentos, promovendo o autoconhecimento <sup>(12,49)</sup>. Em muitas situações o impacto da PHDA e das comorbilidades na aprendizagem torna necessária a implementação de medidas de apoio educativo individualizado, sobretudo pela forma como compromete a atenção e a função executiva das crianças portadoras. Porém, como se apresenta com vários graus de severidade, enquanto para algumas crianças é extremamente debilitante, requerendo grandes adaptações educativas, para outras uma intervenção adequada permite uma progressão escolar perfeitamente normal. Portanto nem todas as crianças com PHDA são elegíveis para algum tipo de medida de suporte à aprendizagem <sup>(12)</sup>.

As intervenções não-farmacológicas também se podem estender à dieta dos indivíduos, atendendo a algumas alterações fisiológicas identificadas na PHDA. Vários estudos demonstraram diferenças em termos de composição de ácidos gordos polinsaturados,  $\Omega$ -3 e  $\Omega$ -6 no plasma e nas membranas eritrocitárias em indivíduos com PHDA, quando comparados com grupos de controlo. Os ácidos gordos polinsaturados, como o ácido decosahexanóico, ácido eicosapentanoico, e o ácido araquidónico, em particular, estão envolvidos em diversos processos neuronais que vão de efeitos na fluidez da membrana até à regulação da expressão de genes. As alterações na fluidez das membranas podem afetar a neurotransmissão de serotonina e DA. A suplementação com ácidos gordos  $\Omega$ -3 em crianças possibilitou melhorias na memória, aprendizagem verbal, ortografia, velocidade de processamento de informação, leitura, desenvolvimento cognitivo não-verbal, perceção visual e atenção. Em situações de PHDA clinicamente significativa não se recomendam os ácidos gordos  $\Omega$ -3 em substituição do tratamento convencional com estimulantes ou ATX, contudo a sua comprovada eficácia moderada associada a ausência de efeitos secundários, conferem razoabilidade ao seu uso por períodos prolongados em crianças pré-escolares, famílias reticentes ao tratamento farmacológico e em associação com estimulantes ou ATX <sup>(12,17,49)</sup>.

As atividades extra-académicas assumem também um papel determinante. Ajudam a libertar tensões acumuladas, contribuem para a aquisição de competências sociais e promovem o cumprimento de regras, além de melhorar a condição física da criança. Qualquer forma de ocupação de tempos livres é potencialmente benéfica, concretamente as que envolvem exercício físico <sup>(12)</sup>.

### 6.3. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS

No que diz respeito ao tratamento farmacológico utilizam-se duas classes de fármacos – estimulantes e não-estimulantes que, de forma geral, funcionam por interação com a neurotransmissão de DA ou de NA, respetivamente <sup>(12,17)</sup>. Genericamente, o efeito que produzem a nível da NA é o aumento da estimulação noradrenérgica, que se consegue de duas formas: 1) através da inibição da recaptação de NA, aumentando a sua disponibilidade na fenda sináptica (ex.: ATX); 2) através da estimulação direta do recetor pós-sináptico, como agonista da NA (ex.: guanfacina),

tomando o sinal mais intenso <sup>(12,17)</sup>. Relativamente à DA, é exacerbada a sua ação pela inibição da recaptação e pela interação direta com os recetores dopaminérgicos pós-sinápticos (ex: MPH), podendo ainda estimular-se a sua

libertação a partir das vesículas sinápticas (ex: AMP) <sup>(12)</sup>.

**Quadro 1.** Medicamentos para PHDA aprovados nos EUA (adaptado da referência 17)

<b>Medicamentos para PHDA aprovados nos EUA</b>	Estimulantes	Metilfenidato (MPH)	4 h
			8 h
			12 h
		Anfetaminas (AMP)	Dexanfetamina (d-AMP)
			Lisdexanfetamina (LDX)
			Sais de AMP
	Não-Estimulantes	Atomoxetina (ATX)	
Agonistas adrenérgicos $\alpha$ -2		Clonidina	
		Guanfacina	

As *guidelines* são convergentes na seleção dos estimulantes como fármacos de primeira linha para o tratamento da PHDA, porém, como já referido, raramente preconizam a medicação como primeira e única abordagem da PHDA <sup>(12,43,45)</sup>.

O MPH e a AMP são, no contexto dos psico-fármacos, os mais usados e os mais extensamente investigados

demonstrando padrões de eficácia e segurança ímpares <sup>(12)</sup>.

**Quadro 2.** Medicamentos para PHDA aprovados em Portugal (adaptado da referência 17)

<b>Medicamentos para PHDA aprovados em Portugal</b>	Estimulantes	Metilfenidato (MPH)	4 h	Rubifen <sup>®</sup>
			8 h	Ritalina <sup>®</sup>
			12 h	Concerta <sup>®</sup>
	Anfetaminas (AMP)	Lisdexanfetamina (LDX)		Elvanse <sup>®</sup>
		Atomoxetina (ATX)		Strattera <sup>®</sup>

Os doentes com PHDA podem responder de forma diferencial às terapêuticas farmacológicas <sup>(1751)</sup>. Realizar uma avaliação comparativa dos efeitos, positivos e negativos, de cada medicamento, e classificá-los por ordem de eficácia e tolerabilidade não é, por isso, uma tarefa simples <sup>(17)</sup>.

Hodgkins *et al.* conduziram em 2012<sup>(52)</sup> uma revisão da literatura comparando os fármacos de primeira linha, MPH e AMP (selecionaram 13 estudos clínicos randomizados, publicados entre 1974 e 2006) e da sua análise concluíram que:

- A proporção de doentes que respondiam a ambos os fármacos;
- Quando são tratados com qualquer um dos estimulantes, é raro os indivíduos não exibirem qualquer tipo de resposta;
- As taxas de resposta para as duas classes de

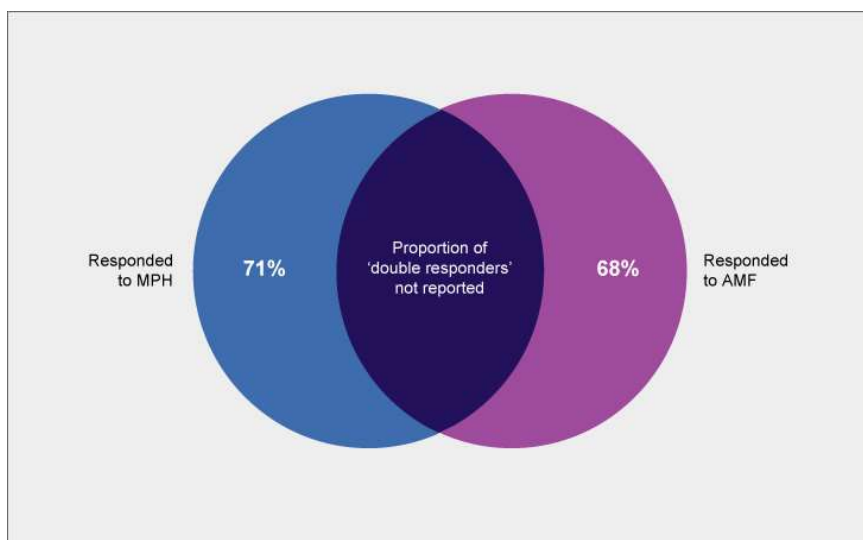
estimulantes são semelhantes na população em geral, mas verifica-se alguma variabilidade intrapessoal;

- O perfil de efeitos secundários é idêntico para os dois fármacos (sobretudo redução do apetite e insónia)<sup>(1751,52)</sup>.

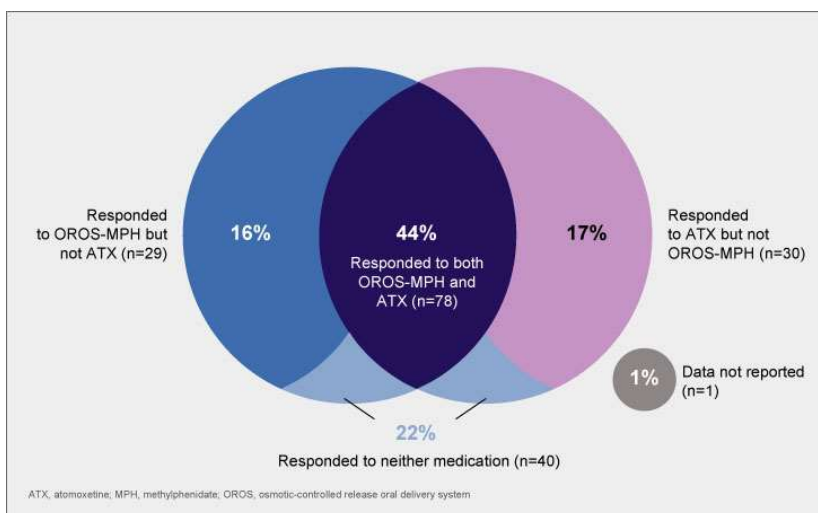
Num outro estudo, Newcorn *et al.*<sup>(53)</sup> avaliaram a resposta de crianças e adolescentes com PHDA, ao tratamento com MPH-OROS 18-54 mg/dia, com ATX 0,8-1,8 mg/dia, ou com placebo, durante 6 semanas. As conclusões encontram-se sumariadas na Fig. 10.

Relativamente a efeitos secundários, os que mais se distinguiram comparativamente ao placebo foram a

perda de apetite (tanto para o estimulante, como para o não-estimulante) e insónia (para o estimulante); adicionalmente, sintomas de sonolência foram observados em doentes que tomaram o não-estimulante<sup>(1751,53)</sup>.



**Figura 9.** Resposta diferencial a MPH vs. AMP. 71% dos indivíduos responderam positivamente a MPH e 68% dos indivíduos responderam positivamente a AMP. A proporção dos indivíduos que respondiam a ambos os estimulantes não é conhecida (adaptado da referência 51)



**Figura 10.** Resposta diferencial ao tratamento com MPH-OROS vs. ATX. Observou-se proporção idêntica de respostas positivas apenas a MPH-OROS e de respostas positivas apenas a ATX (16% vs. 17%, respetivamente). Uma proporção superior de indivíduos (44%) respondia positivamente a ambos os medicamentos, enquanto que 22% não respondiam a nenhum (adaptado da referência 51)

Em Portugal temos disponível o MPH, em formulações de curta, média e longa duração de ação, e foi aprovada recentemente a comercialização de uma AMP, concretamente a LDX, um pro-fármaco com efeito superior ao do MPH<sup>(12)</sup>. A LDX (Elvanse®) apresenta-se em cápsulas de 30, 50 e 70 mg, é de toma única diária e tem uma duração de efeito de aproximadamente 13 horas<sup>(12)</sup>.

Nos adultos que em crianças tomaram MPH os efeitos comprovados dos estimulantes incluem uma redução da severidade dos sintomas nucleares, a melhoria do desempenho académico, a melhoria dos défices executivos e de autocontrolo associados, e ainda a redução do stress familiar, do risco de acidentes, e do risco de patologia psiquiátrica nomeadamente, depressão, comportamentos aditivos e toxicod dependência, e suicídio<sup>(12)</sup>.

O MPH tem taxas de resposta de 75 a 85%<sup>(12)</sup>. A formulação escolhida deve ter uma duração de ação que possa abranger todo o período escolar diário. As de ação curta serão administradas em horário correspondente a determinadas atividades da criança e requerem 2-3 tomas diárias. São a escolha preferencial em crianças com peso inferior a 18 kg (nas quais as outras formulações não permitem doses suficientemente baixas), em situações em que se pretende um período de atividade inferior a 4 horas, ou em crianças mais velhas até obter uma dose eficaz que permita a transição para um fármaco de longa ação. As formulações de ação intermédia ou prolongada evitam as tomas durante o horário escolar e são preferenciais pelo menos nas crianças mais velhas. Implicam uma única toma diária e controlam os sintomas por um intervalo de tempo superior, o que pode melhorar a adesão ao tratamento<sup>(12,17)</sup>.

Preconiza-se iniciar o tratamento com MPH 0,3 mg/kg/dia e ir fazendo ajustes, a cada 1-3 semanas, até que seja atingida a dose de cerca de 1 mg/kg/dia, haja remissão dos sintomas, ou surjam efeitos secundários. Algumas situações pontuais poderão ir até doses de 2 mg/kg/dia, sendo a dose máxima diária de 72 mg<sup>(12,17)</sup>.

**Quadro 4.** Estimulantes disponíveis em Portugal: regimes posológicos (adaptado da referência 12)

Fármaco	Nome Comercial	Dosagem (mg)	Posologia
MPH	Rubifen®	5 / 10 / 20	2 a 3 vezes/dia
	Ritalina LA®	20 / 30 / 40 / 60	1 a 2 vezes/dia
	Concerta®	18 / 27 / 36 / 54	1 vez/dia
LDX	Elvanse®	30 (≈18 OROS)	1 vez/dia na 1ª semana
		50 (≈36 OROS)	1 vez/dia na 2ª semana
		70 (≈54 OROS)	1 vez/dia na 3ª semana

A ATX é o primeiro fármaco não-estimulante aprovado para a PHDA em Portugal (Strattera®). Trata-se de um fármaco simpaticomimético de ação central que blo-queia a recaptação de NA, comprovadamente eficaz e seguro. Encontra-se disponível em cápsulas e solução oral <sup>(12,17)</sup>.

Deve ser administrado numa dose única diária, estando recomendado o início com 0,5 mg/kg e uma subida a partir da segunda semana para 1,2 a 1,4 mg/kg, até um máximo em

adolescentes ou adultos (com peso igual ou superior a 70 kg) de 100 mg. É importante informar os pais que deve ser tomado sem interrupções e que os efeitos potenciais máximos poderão ser atingidos até à décima segunda semana de tratamento <sup>(12,17)</sup>.

Os efeitos secundários são semelhantes aos do MPH, mas podem surgir náuseas, vômitos, sonolência, casos raríssimos de lesão hepática grave e, por ser quimicamente aparentado com os antidepressivos, apesar de não se ter verificado nenhum caso de suicídio, as agências do medicamento alertam para risco de ideação suicida <sup>(12,17)</sup>.

Relativamente ao início de ação, os não-estimulantes levam um pouco mais de tempo até se fazer sentir o efeito inicial. Esta é também uma questão a ter em conta na escolha do medicamento <sup>(17)</sup>. Com MPH o efeito potencial máximo leva cerca de 1 a 3 semanas a manifestar-se. No que diz respeito à ATX demonstrou-se que os doentes respondem de forma bimodal: ou não se verifica qualquer tipo de resposta, independentemente da dose e do tempo de tratamento (40%), ou se verifica resposta gradual, ao longo do tempo (47%); o melhor indicador para averiguar se o indivíduo responde ou não à ATX é a magnitude de efeito às 4 semanas de tratamento, sendo que, se se manifestar algum efeito, valerá a pena aguardar pelo efeito máximo. No entanto, se às 4 semanas não se manifestar qualquer

**Quadro 5.** Não-estimulantes disponíveis em Portugal: regime posológico (adaptado da referência 12)

Fármaco	Nome Comercial	Dosagem (mg)	Posologia
ATX	Strattera®	10 / 18 / 25/ 40 / 60	▪ 0,5 mg/kg/dia na 1ª semana ▪ 1,2 mg/kg/dia na 2ª semana

efeito, a melhor opção será a troca do fármaco, porque provavelmente está-se perante um indivíduo que não responde à ATX<sup>(1754)</sup>.

No que diz respeito aos efeitos secundários da medicação, é errado pensar que o melhor medicamento é aquele que tem menos efeitos secundários<sup>(17)</sup>. Deve compreender-se que todos os medicamentos têm efeitos secundários, e que estes são diferentes entre si, pelo que a melhor abordagem será avaliar quais os efeitos secundários que melhor se “enquadram” no perfil de cada doente, isto é, quais os efeitos adversos menos problemáticos para o doente em questão<sup>(17)</sup>.

Recomenda-se monitorização do tratamento um mês após o seu início, para avaliar a eficácia, os efeitos secundários,

**Quadro 6.** Principais efeitos secundários dos fármacos para PHDA (adaptado da referência 12)

Classe de Fármacos	Principais Efeitos Secundários
Estimulantes	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diminuição do apetite;</li><li>▪ Redução do peso;</li><li>▪ Irritabilidade;</li><li>▪ Insónia inicial;</li><li>▪ Sintomas GI (mais comum com AMP do que com MPH).</li></ul>
Não-Estimulantes	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diminuição do apetite;</li><li>▪ Dor abdominal;</li><li>▪ Náuseas;</li><li>▪ Sonolência;</li></ul>

e eventualmente, ajustar a dose. Depois de estabelecida a terapêutica eficaz, o acompanhamento deve ser feito pelo menos a cada seis meses. Em todas as consultas deve verificar-se se há adesão à terapêutica, a presença de efeitos secundários e pesquisar sintomas e comportamentos que possam sugerir presença de comorbilidades. Preconiza-se uma reavaliação anual da necessidade de manter o tratamento em função da informação de pais e professores, no início de cada ano escolar: pode iniciar-se

o novo ano letivo sem medicação e avaliar como o indivíduo responde; se este não manifestar dificuldades que prejudiquem o seu aproveitamento, poderá suspender-se a medicação<sup>(12,17)</sup>.

No caso de ausência de efeito terapêutico, comorbilidades ou efeitos secundários graves pode recorrer-se a fármacos alternativos de segunda linha, alguns dos quais não estão aprovados pelas agências dos medicamentos europeias e americanas para o tratamento da PHDA, mas sim para o tratamento das comorbilidades. É o caso dos antidepressivos tricíclicos, e da risperidona, da guanfacina e da clonidina, do bupropion, e do modafinil<sup>(12,17)</sup>.

#### 6.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE A SEGURANÇA DA MEDICAÇÃO CRÓNICA

Uma preocupação comum que recai sobre a utilização de medicação no tratamento da PHDA é a de poder provocar tolerância e habituação, e a sua posterior utilização abusiva<sup>(17)</sup>. Em 1999, Biederman *et al.*<sup>(65)</sup> demonstraram que os estimulantes não são responsáveis por qualquer tipo de habituação, dependência ou tolerância. De facto, verificou-se que o abuso de substâncias era bastante superior em adultos com PHDA não-medicados (32%), do que em adultos com PHDA medicados (12%), uma proporção que se aproximava dos controlos sãos (10%)<sup>(1755)</sup>.



Ainda no que diz respeito à segurança da medicação crónica, surgem com frequência, especialmente por parte dos pais, preocupações relativamente aos efeitos que produz no desenvolvimento do cérebro. Uma vez que os fármacos utilizados atuam por estimulação das regiões do cérebro que não se encontram tão desenvolvidas, os efeitos a longo prazo na morfologia e função do cérebro são benéficos<sup>(17)</sup>. Shaw *et al.* demonstrou em 2009<sup>(56)</sup> que a medicação estimulante aproximava a espessura cortical dos indivíduos tratados da espessura dos neuro-típicos, revelando uma diferença muito significativa comparativamente com os doentes com PHDA não medicados<sup>(1756)</sup>. Num outro estudo, Nakao *et al.*<sup>(57)</sup> concluiu existir uma correlação entre a utilização de medicação durante maiores períodos de tempo e volumes cerebrais mais próximos do considerado normal: verificou um maior volume de substância cinzenta particularmente a nível do núcleo caudado direito, aproximando-se do volume em indivíduos neuro-típicos; estudos de *fMRI* têm revelado que o MPH estimula e normaliza a ativação dos núcleos da base, assim como a sua conectividade com as regiões fronto-corticais e cerebelares, pelo que é possível que a medicação estimulante consiga produzir efeitos “reparadores” na estrutura alterada dos núcleos da base em jovens com PHDA, e por isso, promova alterações funcionais como resultado/em resposta do/ao aumento dos níveis de DA disponível no corpo estriado. Para além destas alterações, também pôde verificar uma normalização nas regiões inferior frontal, pré-motora e parietal, no cíngulo anterior, no vérmis cerebelar, e no tálamo<sup>(1757)</sup>.

## 7. CONCLUSÃO

Apesar de ser a perturbação neuropsiquiátrica mais estudada dos nossos dias, é uma temática saturada de mitos e mal-entendidos, pelo menos na esfera social. Urge investir na compreensão da doença, entendê-la como uma disfunção real, e desconstruir mitos, para potenciar os pontos fortes dos indivíduos com PHDA e ajudar a superar as suas dificuldades<sup>(21241)</sup>. Nesta perspetiva reconhece-se que uma sinalização e intervenção precoces são cruciais para um melhor prognóstico; o desenvolvimento de competências em professores, profissionais de educação especial, psicólogos e outros agentes educativos é de importância capital, uma vez que além de ser na escola que as crianças passam a maior parte do seu tempo, o ambiente de sala de aula é particularmente comprometedor para as crianças com PHDA e onde os sintomas se manifestam com maior intensidade<sup>(41)</sup>.

Por outro lado, é importante sensibilizar os profissionais envolvidos no processo de avaliação diagnóstica para o rigor que esta tarefa exige<sup>(41-43)</sup>. Os dados da investigação neurobiológica ainda não possuem aplicabilidade direta, mas espera-se que num futuro próximo possam ser parte integrante do processo de diagnóstico, permitindo reduzir a subjetividade subjacente ao diagnóstico<sup>(19)</sup>.

A PHDA é uma condição crónica e heterogénea, e assume uma relevância particularmente importante quando se entende que na ausência de tratamento acarreta prejuízos significativos, aumentando o risco de problemas de adaptação e convivência social, e de desenvolvimento de comorbilidades do foro psiquiátrico, como ansiedade, depressão, comportamentos de risco, abuso de substâncias, ideação suicida<sup>(1-6)</sup>. Qualquer plano terapêutico deve ter

a cronicidade da perturbação em consideração, e se a intervenção farmacológica for uma das opções escolhidas, deve esclarecer-se que esta não é curativa, apenas corrige o desequilíbrio químico cerebral, modificando positivamente, em mais de três quartos dos doentes, o seu desempenho funcional, social e académico/ocupacional <sup>(12,17)</sup>. Reforça-se que o principal aspeto da abordagem terapêutica é a psicoeducação do doente, pais, cuidadores, e agentes educativos. A abordagem terapêutica farmacológica só raramente está indicada de forma isolada. Sessenta e cinco a 80% dos doentes com PHDA respondem positivamente a qualquer dos fármacos <sup>(12)</sup>. A disponibilidade de diferentes fármacos e formulações permite aos médicos adaptar melhor o tratamento a cada caso particular. A necessidade de manter a medicação deve ser avaliada regularmente, sendo essa avaliação feita numa base de ano letivo. Sempre que possível, este pode iniciar-se sem fármacos, que serão introduzidos de acordo com a necessidade. A decisão de medicar é sempre da responsabilidade dos pais <sup>(12)</sup>.

Finalmente, a PHDA é um tema de elevada pertinência relativamente à monitorização da segurança a longo prazo dos medicamentos utilizados em crianças, pelo que investir no seu conhecimento é fundamental considerando o seu impacto na saúde pública e na economia <sup>(5,17)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BRIARS, L, TODD, T. – **A Review of Pharmacological Management of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.** *J Pediatr Pharmacol Ther.* 21 (2016) 192-206.
- (2) POLANCZYK, G., DE LIMA, M.S., HORTA, B.L., BIEDERMAN, J., ROHDE, L.A. – **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis.** *Am J Psychiatry.* 164 (2007) 942-8.
- (3) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2013). **DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 5th edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- (4) CHAN, E, FOGLER, J.M., HAMMERNESS, P.G. – **Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review.** *JAMA Psychiatry.* 315 (2016) 1997-2008.
- (5) MARTINS, A.P., SOARES, M.A., LOPES, R., CABRAL, P., VIANA, C., NERES, A.T.M., PINHEIRO, A.R.P.S., FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA, CENTRO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INFANTIL, UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DE SETÚBAL E SANTARÉM – **Caracterização da Terapêutica para a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção em Portugal: Protocolo de Estudo.** Lisboa: Universidade de Lisboa, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/Estudo-PHDA\\_Protocolo.pdf](http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/Estudo-PHDA_Protocolo.pdf).
- (6) SANTOS, A.F.A.A. – **Dissertação de Mestrado: A Criança com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção: Panorama da Consulta de Desenvolvimento do CHCB.** Covilhã: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, 2012 [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1065/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Ana%20Filipa%20Santos.pdf>.
- (7) GETAHUN, D., JACOBSEN, S.J., FASSETT, M.J., CHEN, W., DEMISSIE, K., RHOADS, G.G. – **Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder.** *JAMA Pediatr.* 167 (2013) 282-8.
- (8) INFARMED: GABINETE DE INFORMAÇÃO E PLANEAMENTO ESTRATÉGICO – **Medicamentos para a Hiperatividade com Défice de Atenção: Utilização, Despesa, Local de prescrição, Distritos.** Lisboa: INFARMED, 2015. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio\\_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78).
- (9) WOLRAICH, M.L. – **Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Most Studied and Yet Most Controversial Diagnosis.** *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* 5 (1999) 163-168.
- (10) VIEIRA DE MELO, B.B. – **Systematic overview of neuroanatomical differences in ADHD: Definitive evidence.** In: CONGRESSO NACIONAL DE PHDA: AS MÚLTIPLAS FACES DA PHDA, I, Coimbra, 2018. Abstract inserido no Livro do Congresso, p. 16.
- (11) CORTESE, S. – **The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know.** *European Journal of Paediatric Neurology.* 16 (2012) 422-433.
- (12) BOAVIDA FERNANDES, J., ALMEIDA, M., ALFAIATE, C. – **Compreender a PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção.** 1ª Ed. Coimbra: BIDL Editora, 2018. ISBN: 978-989-20-8455-8.
- (13) SOUTULLO ESPERÓN, C., DÍEZ-SUÁREZ, A. – **Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH.** 1ª Ed. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007. ISBN: 978-84-9835-046-3.
- (14) WORLD HEALTH ORGANIZATION (1993). **The ICD 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research.** Geneva, WHO.
- (15) LOBO ANTUNES, N. – **Mal-entendidos.** 5ª Ed. Lisboa: Verso da Kapa, 2009. ISBN: 978-972-8974-82-4.
- (16) SELIKOWITZ, M. – **Défice de Atenção e Hiperactividade.** 1ª Ed. Alfragide: Texto Editores, 2010. ISBN: 978-972-47-4195-6.
- (17) SOUTULLO, C. – **Tratamento farmacológico da PHDA. Otimização para prevenir complicações.** In: CONGRESSO NACIONAL DE PHDA: AS MÚLTIPLAS FACES DA PHDA, I, Coimbra, 2018. Abstract inserido no Livro do Congresso, p. 7.

- (18) BRADLEY, C. – **The behavior of children receiving benzedrine.** Am J Psychiatry. 94 (1937) 577-585.
- (19) SEIDMAM, L.J., VALERA, E.M., MAKRIS, N. – **Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** Biol Psychiatry Journal. 57 (2005) 1263-1272.
- (20) BARKLEY, R.A. – **Attention deficit hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis & treatment.** New York: The Guilford Press. 2015.
- (21) MA, C.L., ARNSTEN, A.F., LI, B.M. – **Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical alpha2-adrenoceptors in monkeys.** Biol Psychiatry. 57 (2005) 192-195.
- (22) PRINCE, J. – **Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update.** J Clin Psychopharmacol. 28 (2008) 39-45.
- (23) PLISZKA, S. – **Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46 (2007) 894-921.
- (24) ALEXANDER, G.E., DELONG, M.R., STRICK, P.L. – **Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.** Annu Rev Neurosci. 9 (1986) 357-381.
- (25) DOUGHERTY, D.D., BONAB, A.A., SPENCER, T.J., RAUCH, S.L., MADRAS, B.K., FISCHMAN, A.J. – **Dopamine transporter density is elevated in patients with ADHD.** Lancet. 354 (1999) 2132-2133.
- (26) VOLKOW, N.D., FOWLER, J.S., WANG, G.J., DING, Y.S., GATLEY, S.J. – **Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies.** Eur Neuropsychopharmacol. 12 (2002) 557-566.
- (27) HART, H., RADUA, J., NAKAO, T., MATAIX-COLS, D., RUBIA, K. – **Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects.** JAMA Psychiatry. 70 (2013) 185-198.
- (28) BUSH, G., FRAZIER, J.A., RAUCH, S.L., SEIDAMIN, L.J., WHALEN, P.J., JENIKE, M.A., ROSEN, B.R., BIEDERMAN, J. – **Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop.** Biol Psychiatry. 45 (1999) 1542-1552.
- (29) BERQUIN, P.C., GIEDD, J.N., JACOBSEN, L.K., HAMBURGER, S.D., KRAIN, A.L., RAPOPORT, J.L., CASTELLANOS, F.X. – **Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study.** Neurology. 50 (1998) 1087-1093.
- (30) BUSSING, R., GRUDNIK, J., MASON, D., WASIAK, M., LEONARD, C. – **ADHD and conduct disorder: An MRI study in a community sample.** World J Biol Psychiatry. 3 (2002) 216-220.
- (31) CASTELLANOS, F.X., GIEDD, J.N., MARSH, W.L., HAMBURGER, S.D., VAITUZIS, A.C., DICKSTEIN D.P., SARFATTI, S.E., VAUSS, Y.C., SNELL, J.W., LANGE, N., KAYSEN, D., KRAIN, A.L., RITCHIE, G.F., RAJAPAKSE, J.C., RAPOPORT, J.L. – **Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder.** Arch Gen Psychiatry. 53 (1996) 607-616.
- (32) HILL, D.E., YEO, R.A., CAMPBELL, R.A., HART, B., VIGIL, J., BROOKS, W. – **Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children.** Neuropsychology. 17 (2003) 496-506.
- (33) MOSTOFSKY, S.H., REISS, A.L., LOCKHART, P., DENCKLA, M.B. – **Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder.** J Child Neurol. 13 (1998) 434-439.
- (34) MIDDLETON, F.A., STRICK, P.L. – **Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate.** J Neurosci. 21 (2001) 700-712.
- (35) MACKIE, S., SHAW, P., LENROOT, R., GREENSTEIN, D.K., NUGENT III, T.T., SHARP, W.S., GIEDD, J.N., RAPOPORT, J.L. – **Cerebellar Development and Clinical Outcome in Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** Am J Psychiatry. 164 (2007) 647-655.
- (36) SANTOS, P., PIO ABREU, J.L. – **Default Mode Network: Self, Lateralização e Patologia. Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestrado (Psiquiatria), apresentado á Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.** Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2014. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://estudogeral.sib.ucpt/handle/10316/28619>.

- (37) SAMBATARO, F., MURTY, V.P., CALLICOTT, J.H., TAN, H.Y., DAS, S., WEINBERGER, D.R., MATTAY, V.S. – **Agerelated alterations in default mode network: impact on working memory performance.** *Neurobiol Aging Elsevier Inc.* 31 (2010) 839-52.
- (38) CORTESE, S., KELLY, C., CHABERNAUD, C., PROAL, E., DI MARTINO, A., MILHAM, M.P., CASTELLANOS, F.X. – **Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies.** *Am J Psychiatry.* 169 (2012) 1038-55.
- (39) FAIR, D.A., POSNER, J., NAGEL, B.J., BATHULA, D., COSTA DIAS, T.G., MILLS, K.L., BLYTHE, M.S., GIWA, A., SCHMITT, C.F., NIGG, J.T. – **Atypical Default Network Connectivity in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** *Biological Psychiatry.* 68 (2010) 1084-1091.
- (40) LIDDLE, E.B., HOLLIS, C., BATTY, M.J., GROOM, M.J., TOTMAN, J.J., LIOTTI, M., SCERIF, G., LIDDLE, P.F. – **Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate.** *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 52 (2011) 761-771.
- (41) OLIVEIRA, L., PEREIRA, M., MEDEIROS, M., SERRANO, A. – **PHDA: O que Há de novo no DSM-5.** Ano 49-2. Coimbra: Revista Portuguesa de Pedagogia, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, 2015. [S.l.], 75-94, revisto em fevereiro de 2016. ISSN 1647-8614. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316/2/38596/1/PHDA%20o%20que%20ha%20de%20novo.pdf>.
- (42) ADHD INSTITUTE – **Diagnosis.** Zählerweg, Switzerland: Shire, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://adhd-institute.com/assessment-diagnosis/diagnosis/>.
- (43) ADHD INSTITUTE – **Disease management.** Zählerweg, Switzerland: Shire, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://adhd-institute.com/disease-management/>.
- (44) RUIZ-GOIKOETXEA, M., CORTESE, S., AZNAREZ-SANADO, M., MAGALLÓN, S., ALVAREZ ZALLO, N., LUIS, E.O., DE CASTRO-MANGLANO, P., SOUTULLO, C., ARRONDO, G. – **Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis.** *Neurosci Biobehav Rev.* 84 (2018) 63-71.
- (45) ADHD INSTITUTE – **Guidelines.** Zählerweg, Switzerland: Shire, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://adhd-institute.com/disease-management/guidelines/>.
- (46) BROWN, T.E. – **A new understanding of ADHD in children and adults. Executive function impairments.** 1st Ed. New York: Routledge, 2013. ISBN: 978-0415814256.
- (47) BROWN, T.E. – **Outside the box. Rethinking ADD/ADHD in children and adults: a practical guide.** 1st Ed. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing, 2017. ISBN: 978-1585624270.
- (48) ADHD INSTITUTE – **Non-pharmacological therapy.** Zählerweg, Switzerland: Shire, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://adhd-institute.com/disease-management/non-pharmacological-therapy/>.
- (49) SONUGA-BARKE, E.J.S., BRANDEIS, D., CORTESE, S., DALEY, D., FERRIN, M., HOLTSMANN, M., STEVENSON, J., DANCKAERTS, M., VAN DER OORD, S., DOPFNER, M., DITTMANN, R.W., SIMONOFF, E., ZUDDAS, A., BANASCHEWSKI, T., BUITELAAR, J., COGHILL, D. – **Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments.** *Am J Psychiatry.* 170 (2013) 275-289.
- (50) SEABRA-SANTOS, M.J., GASPAR, M.F., AZEVEDO, A., HOMEM, T.C., GUERRA, J., MARTINS, V., LEITÃO, S., PIMENTEL, M., ALMEIDA, M., MOURA-RAMOS, M. – **The Incredible Years parent training in Portuguese families: What changes, for whom, how, and for how long?** *Journal of Applied Developmental Psychology.* 44 (2016) 93-104.
- (51) ADHD INSTITUTE – **Differential response to treatment.** Zählerweg, Switzerland: Shire, 2017. [Acedido a 27 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/differential-response-to-treatment/>.
- (52) HODGKINS, P., SHAW, M., COGHILL, D., HECHTMAN, L. – **Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options.** *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 21 (2012) 477-492.
- (53) NEWCORN, J.H., KRATOCHVIL, C.J., ALLEN, A.J., CASAT, C.D., RUFF, D.D., MOORE, R.J., MICHELSON, D.; ATOMOXETINE/METHYLPHENIDATE COMPARATIVE STUDY GROUP – **Atomoxetine and osmotically**

- released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response.** *Am J Psychiatry.* 165 (2008) 721-730.
- (54) NEWCORN, J., HAYNES, V., WEISS, M., SUMNER, C. – **Clinical Responses to Atomoxetine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) Study.** *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 48 (2009) 511-518.
- (55) BIEDERMAN, J., WILENS, T., MICK, E., SPENCER, T., FARAONE, S.V. – **Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder.** *Pediatrics.* 104 (1999) e20.
- (56) SHAW, P., SHARP, W.S., MORRISON, M., ECKSTRAND, K., GREENSTEIN, D.K., CLASEN, L.S., EVANS, A.C., RAPOPORT, J.L. – **Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder.** *Am J Psychiatry.* 166 (2009) 58-63.
- (57) NAKAO, T., RADUA, J., RUBIA, K., MATAIX-COLS, D. – **Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication.** *Am J Psychiatry.* 168 (2011) 1154-63.