



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rodrigo Neves Ferreira

**ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS
NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E
DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL**

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro
Silva Santos e pelo Professor Doutor Joaquim Cerejeira
apresentada Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Fevereiro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rodrigo Neves Ferreira

**ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS
NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E
DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL**

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro
Silva Santos e pelo Professor Doutor Joaquim Cerejeira
apresentada Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Fevereiro de 2023

“Não é a falar que se aprende algo. É a ver que conseguimos.”

RITA VIAN In “HPA”

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação conducente ao Grau de Mestre pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, foi realizada graças à presença de todos aqueles, que me apoiaram, perceberam, e foram um pilar neste processo. Posto isto, fica o meu eterno e sincero agradecimento.

À Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos, por toda a orientação, preocupação, compreensão e dedicação. De realçar a sua exigência para comigo de modo a trazer ao de cima sempre o melhor de mim, e pelo tempo despendido na realização deste estudo, e toda a disponibilidade que teve para comigo.

Ao Professor Doutor Joaquim Cerejeira, agradeço a sua orientação, pelos conselhos úteis fornecidos, pelos conhecimentos e sabedoria transmitida.

À Professora Doutora Bárbara Oliveiros da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade e prontidão em ajudar em tudo o que podia, e pelo tempo despendido.

Aos meus pais, ao meu irmão, à minha madrinha, aos meus tios, aos meus avós, e todos os restantes familiares, por serem os meus grandes pilares e que de tudo fizeram por mim e que continuam a fazer, agradecer-lhes por todos os valores que me incutiram de modo a ser a pessoa que sou hoje, pelo amor, pelo carinho, e por me mostrarem todos os dias o significado da palavra família.

Ao Afonso Costa, ao Afonso Mateus, ao André, à Bárbara, ao Branco, ao Diogo, ao Duarte, ao George, ao Hugo, ao Manaia, ao Malo, ao Pires, ao Queiroz, ao Raul, ao Tavares, ao Tomás e ao Zé, o círculo de amigos mais próximo de Coimbra em que não importa o tempo que seja sem nos vermos, a confiança e a cumplicidade continua a ser a mesma.

Ao Dinis, à Estela, à Inês Ribeiro, à Inês Tavares, à Jéssica, à Joana, ao João Nuno, ao João Leite, ao João Oliveira, ao João Paulo, à Marta, à Patrícia, ao Ribeiro, ao Rolim, os amigos que a Faculdade de Farmácia me deu e são como se fossem uma 2ª família para o resto da vida.

Ao Doutor Rui Ferreira médico do serviço de ortopedia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, e todos os enfermeiros e auxiliares do mesmo serviço pela amabilidade e confiança transmitida, num dos piores períodos da minha vida.

A ti Coimbra, cidade onde nasci, fui criado e cresci em todos os aspetos.

RESUMO

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é das perturbações psiquiátricas mais predominantes em crianças e adolescentes, com consequências e prejuízos sociais, académicos e ocupacionais durante todo o percurso de vida. Além de crianças e adolescentes, a perturbação existe também na faixa etária adulta, contudo ainda com algum estigma, que se tem dissipado ao longo do tempo.

A perturbação está descrita ao longo da História, e com o passar do tempo os critérios de diagnóstico têm evoluído de maneira a cada vez se tornarem mais eficazes. Os principais critérios de diagnóstico estão atualmente descritos na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (DSM-V5) e no *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision (ICD-11)*.

Estão sugeridas diferenças estruturais e funcionais em diferentes partes do cérebro nestes doentes, com desequilíbrios neuroquímicos associados às catecolaminas, dopamina e noradrenalina. Estas teorias são fortemente aceites devido ao mecanismo farmacológico dos medicamentos indicados nesta perturbação, nomeadamente as anfetaminas, o metilfenidato, que fazem parte do grupo dos psicostimulantes, e a atomoxetina, referente ao grupo dos não-estimulantes. Apesar dos avanços, na investigação das causas associadas a esta perturbação, ainda não existe uma cura, sendo o tratamento apenas sintomatológico.

Atualmente em Portugal são comercializados sob diferentes marcas, formulações e dosagens os medicamentos: metilfenidato, lisdexanfetamina e atomoxetina.

Têm sido levados a cabo vários estudos de modo a avaliar as tendências no consumo de medicamentos, tendo em conta a dúvida, se a perturbação está a ser ou não sobrediagnosticada o que tem consequências nos padrões de prescrição e dispensa. Estes estudos visam avaliar o aumento ou a diminuição da prevalência de consumo, que se traduz na prevalência de pessoas diagnosticadas com medicação prescrita na PHDA em Portugal.

Assim o principal objetivo desta dissertação foi avaliar as tendências de consumo dos medicamentos indicados para a PHDA em Portugal e compará-las com outros países. Graças aos dados fornecidos pelo Serviço de Partilha de Dados do Ministério de Saúde (SPMS), foi possível calcular a prevalência de consumo dos últimos 5 anos e fazer uma projeção para os 5 anos seguintes.

O cálculo da prevalência de pessoas diagnosticadas foi sustentado com a unidade de consumo da Dose Diária Definida (DDD) e número de embalagens prescritas e dispensadas. O valor da DDD foi adaptado de acordo com o medicamento tomado, a sua formulação e a sua dosagem. O que permitiu o cálculo da prevalência de pessoas diagnosticadas sem a discriminação das diferentes faixas etárias.

Existem atualmente 48.17 indivíduos com medicação prescrita e diagnosticados para a PHDA por 10.000 habitantes em Portugal com apenas 42,29% deste universo de indivíduos a tomar a medicação, um valor relativamente similar aos restantes países europeus, contudo bastante diferente ao valor referente aos Estados Unidos da América, que se pode justificar maioritariamente por diferenças culturais e de diagnóstico. Apesar do aumento na prevalência de consumo de 2017 a 2021, a projeção para os seguintes 5 anos, demonstra uma diminuição destes valores nos seguintes anos, possivelmente devido a razões económicas e sociais causadas pela pandemia do COVID-19.

A diferença de valores de prevalência de consumo em todo o mundo é reflexo principalmente dos diagnósticos e das políticas de saúde, estando atualmente fortemente aceite, que quando os critérios de diagnóstico e as políticas de saúde são iguais, os valores reais de prevalência são iguais em todo o mundo.

Palavras-chave: Perturbação de hiperatividade e défice de atenção; prevalência de consumo/pessoas diagnosticadas; padrões de prescrição e dispensa; diagnóstico; Dose Diária Definida

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent psychiatric disorders in children and adolescents, with consequences in social, academic and occupational impairments throughout their lives. In addition to children and adolescents, the disorder also exists in the adult age group, although with some stigma, which has dissipated over time.

The disorder has been described throughout history, and over time the diagnostic criteria have evolved to become more and more effective. The main diagnostic criteria are currently described in the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V5) and in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision (ICD-11).

Structural and functional differences are suggested in different parts of the brain in these patients, with neurochemical imbalances associated with catecholamines, dopamine and noradrenaline. These theories are strongly accepted due to the pharmacological mechanism of the drugs indicated in this disorder, namely amphetamines, methylphenidate, which are part of the psychostimulant group, and atomoxetine, referring to the non-stimulant group. Despite advances in the investigation of the causes associated with this disorder, there is still no cure, and the treatment is only symptomatic.

Currently in Portugal, the following drugs are sold under different brands, formulations and dosages: methylphenidate, lisdexamfetamine and atomoxetine.

Several studies have been carried out in order to assess trends in drug consumption, taking into account the question whether or not the disorder is being overdiagnosed, which has consequences for prescribing and dispensing patterns. These studies aim to assess the increase or decrease in the prevalence of consumption, which translates into the prevalence of people diagnosed with medication prescribed for ADHD in Portugal.

Thus, the main objective of this dissertation was to evaluate the consumption trends of medications indicated for ADHD in Portugal and compare them with other countries. Thanks to the data provided by the Ministry of Health's Data Sharing Service (SPMS), it was possible to calculate the prevalence of consumption in the last 5 years and make a projection for the next 5 years.

The calculation of the prevalence of people diagnosed was supported with the defined daily dose (DDD) consumption unit and number of packs prescribed and dispensed. The DDD value was adapted according to the drug taken, its formulation and its dosage. This allowed the calculation of the prevalence of people diagnosed without the discrimination of different age groups.

There are currently 48.17 individuals with medication prescribed and diagnosed for ADHD per 10,000 inhabitants in Portugal with only 42.29% of this universe of individuals taking medication, a value relatively similar to other European countries, however quite different from the value referring to the United States of America, which can be mainly explained by cultural and diagnostic differences. Despite the increase in the prevalence of consumption from 2017 to 2021, the projection for the next 5 years shows a decrease in these values in the following years, possibly due to economic and social reasons caused by the COVID-19 pandemic.

The difference in consumption prevalence values around the world is mainly a reflection of diagnoses and health policies, and it is currently strongly accepted that when the diagnostic criteria and health policies are the same, the real prevalence values are equal Worldwide.

Keywords: Hyperactivity disorder and attention deficit disorder; prevalence of consumption and people diagnosed; prescribing and dispensing standards; diagnosis; Defined daily dose

SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT – Recetores de serotonina

5HTR1B - Gene do receptor 1B de serotonina

5HTT - Gene do transportador de serotonina

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARIMA - *Autoregressive Integrated Moving Average*

CNPEM - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CPF – Córtex Pré-Frontal

CYP2D6 – Enzima do citocromo P450

D1 – Recetor de dopamina D1

D2 – Recetor de dopamina D2

D3 – Recetor de dopamina D3

D4 – Recetor de dopamina D4

D5 – Recetor de dopamina D5

DA - Dopamina

DAT – Transportadores de dopamina

DAT1 - Gene do transportador de dopamina

DCI - Denominação comum internacional

DDD – Dose Diária Definida

DGS – Direção Geral de Saúde

DRD4 - Gene do receptor D4 da dopamina

DRD5 - Gene do receptor D5 da dopamina

DSM-3 – 3ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-4 - 4ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-5 - 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Foods and Drugs Administration*

GWAs - *Genome-Wide Association Studies*

HRQOL - *Health Related Quality of Life*

ICD-11 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision*

IMC - Índice de massa corporal

IMS-Health - Estatística Médica Internacional de Saúde

INE – Instituto Nacional de Estatística

MAO - Monoamina oxidase

NA – Noradrenalina

NAT – Transportadores de noradrenalina

OMS – Organização Mundial de Saúde

P450 - Citocromo P450

PA - Perturbações de Ansiedade

PB - Perturbação Bipolar

PCBs – Policlorobifenilos

PD - Perturbação de Conduta

PDM - Perturbação Depressiva Major

PDO - Perturbação Desafiante de Oposição

PEA - Perturbações no Espectro de Autismo

PT - Perturbações de Tiques

ROS - *Reactive oxygen species*

SERT – Transportadores de serotonina

SLC6A3 - Gene que codifica os transportadores de dopamina

SNAP25 - Proteína reguladora da vesícula sináptica

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPMS – Serviço de Partilha de Dados do Ministério de Saúde

TAAR1 - *Trace amine-associated receptor 1*

VMAT2 - *Vesicular monoamine transporter 2*

$\alpha 1$ – Recetor adrenérgico $\alpha 1$

$\alpha 2$ – Recetor adrenérgico $\alpha 2$

$\alpha 2A$ – Recetor adrenérgico $\alpha 2A$

$\beta 1$ – Recetor adrenérgico $\beta 1$

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A história da perturbação de hiperatividade e défice de atenção.	23
Figura 2. Prevalência da PHDA estimada em função do ano de publicação de cada estudo incluído na metanálise. O tamanho dos pontos é diretamente proporcional ao inverso do desvio padrão com um intervalo de confiança de 95%.	24
Figura 3. Persistência dos sintomas em função da idade, após o primeiro diagnóstico.	26
Figura 4. A utilização em Portugal de metilfenidato, expressa por Dose Diária Definida por 1000 habitantes/Dia, e considerando apenas a população entre os 5 e os 19 anos.	36
Figura 5. Consumo de metilfenidato (por embalagens) em Portugal entre 2012 e 2016.	36
Figura 6. Evolução do consumo de medicamentos estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central e de Psicofármacos (em DDD por 1.000 habitantes por dia), Portugal, 2012-2018.	37
Figura 7. Prevalência ao longo da vida na idade adulta estratificada por escalão etário.	37
Figura 8. Distribuição por tipo de local de prescrição de medicamentos no tratamento da PHDA (2014).	38
Figura 9. Mecanismos cerebrais associados à PHDA.	48
Figura 10. Fatores ambientais alegadamente associados à PHDA.	50
Figura 11. Número de doentes e respetiva medicação prescrita em Portugal.	83
Figura 12. Número de doentes tratados e respetiva medicação dispensada em Portugal.	84
Figura 13. Prevalência de consumo de medicamentos indicados na doença observada, por 10.000 habitantes entre 2017 e 2021, representada pela linha preta. A linha cinzenta e a área sombreada representam, respetivamente, as previsões a 5 anos e o intervalo de confiança a 95% para as mesmas.	86
Figura 14. Percentagem de doentes tratados entre 2017 e 2021, representada pela linha preta. A linha cinzenta e a área sombreada representam, respetivamente, as previsões a 5 anos e o intervalo de confiança a 95% para as mesmas.	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Metilfenidato em Portugal.....	63
Tabela 2. Atomoxetina em Portugal	63
Tabela 3. Lisdexanfetamina em Portugal	63
Tabela 4. Valores observados e estimados (com 95% de confiança) para a prevalência de consumo de medicamentos indicados para a doença (com base no número de prescrições por 10.000 habitantes) e para a taxa de doentes tratados.	85
Tabela 5. Valores observados e previstos a 5 anos, com 95% de confiança, para a prevalência de consumo de medicamentos indicados da doença (com base no número de prescrições por 10.000 habitantes) e para a taxa de doentes tratados	85

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xiv
CAPÍTULO I	19
1. INTRODUÇÃO	21
2. ENQUADRAMENTO GERAL	22
2.1 A PHDA NA HISTÓRIA.....	22
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA PHDA.....	23
2.2.1 PREVALÊNCIA EM IDADE ESCOLAR	25
2.2.2 PREVALÊNCIA DA PHDA NA IDADE ADULTA	26
2.2.3 FATORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS NA EPIDEMIOLOGIA DA PHDA.....	27
2.3 SINAIS E SINTOMAS DA PHDA	27
2.4 DIAGNÓSTICO	28
2.4.1 DIAGNÓSTICO NAS CRIANÇAS/ADOLESCENTES.....	30
2.4.2 DIAGNÓSTICO NOS ADULTOS.....	31
2.4.3 HETEROGENEIDADE DA PHDA	32
2.5 IMPACTO DA PHDA NA QUALIDADE DE VIDA	33
3. A PHDA EM PORTUGAL.....	34
4. FISIOPATOLOGIA E BASES NEUROLÓGICAS DA PHDA.....	39
4.1 DOMÍNIOS COGNITIVOS.....	39
4.2 CÓRTEX PRÉ-FRONTAL.....	40
4.3 CEREBELO	41
4.4 CORPO ESTRIADO	42
4.5 LOBO PARIETAL INFERIOR	43
4.6 CÓRTEX CINGULADO ANTERIOR.....	44
4.7 BASES NEUROQUÍMICAS DA PHDA	44
4.8 BASES GENÉTICAS	48
4.8.1 FATORES AMBIENTAIS DE RISCO	49

5. COMORBILIDADES EM DOENTES COM PHDA.....	52
5.1. COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA	52
5.1.1 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DESAFIANTE DE OPOSIÇÃO	52
5.1.2 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DE CONDUTA	53
5.1.3 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR.....	53
5.1.4 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES DE ANSIEDADE.....	54
5.1.5 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES BIPOLARES.....	54
5.1.6 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES NO ESPETRO DE AUTISMO	54
5.1.7 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES DE TIQUES.....	55
5.2 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA	55
5.2.1 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – OBESIDADE	56
5.2.2 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – ASMA E ALERGIAS.....	57
5.2.3 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – DIABETES MELLITUS.....	57
6. FARMACOLOGIA DA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO	57
6.1 PSICOSTIMULANTES – METILFENIDATO E ANFETAMINAS.....	58
6.2 NÃO ESTIMULANTES - ATOMOXETINA	60
6.3 COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA ENTRE ESTIMULANTES E NÃO ESTIMULANTES .	61
6.4 FARMACOGENÓMICA NA PHDA	63
6.5 ESTRATÉGIAS NO TRATAMENTO	64
6.6 NOVOS MEDICAMENTOS	65
7. TERAPIAS NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	65
7.1 INTERVENÇÕES NA DIETA.....	66

7.2 INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS.....	67
7.3 INTERVENÇÕES NEUROCOGNITIVAS.....	68
8. ADESÃO Á TERAPÊUTICA NA PHDA.....	68
9. DOSE DIÁRIA DEFINIDA EM ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	69
9.1 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	69
9.2 DOSE DIÁRIA DEFINIDA COMO FERRAMENTA NAS ESTIMATIVAS DE CONSUMO E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS.....	70
CAPÍTULO II.....	73
I. OBJETIVOS.....	75
CAPÍTULO III.....	77
I. METODOLOGIA.....	79
CAPÍTULO IV.....	81
I. RESULTADOS.....	83
CAPÍTULO V.....	87
1. DISCUSSÃO.....	89
2. COMPARAÇÃO DE VALORES COM OUTROS PAÍSES.....	91
3. LIMITAÇÕES E VANTAGENS.....	93
CAPÍTULO VI.....	95
I. CONCLUSÕES.....	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

CAPÍTULO I

I. INTRODUÇÃO

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) caracteriza-se, segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (DSM-V5), por um transtorno no neurodesenvolvimento, que aumenta os níveis de desatenção, desorganização e hiperatividade-impulsividade. Estes 3 parâmetros implicam a incapacidade de realização de tarefas diárias, em níveis não proporcionais com a idade ou o nível de desenvolvimento. Os sintomas desta perturbação, aparecem por norma antes dos 12 anos de idade e persistem na idade adulta, com prejuízos no funcionamento social, académico e ocupacional.

O diagnóstico realiza-se através de critérios estabelecidos em manuais de diagnóstico, como é o caso do DSM-5 que é publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, ou pelo ICD-11 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision*), publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). É necessário sempre uma avaliação completa do doente, de acordo com a sua história clínica, antecedentes familiares e outros fatores que se considerem importantes e significativos para um diagnóstico correto (Wittchen et al., 2010). Após este diagnóstico, que por norma se faz na infância/adolescência, a comunidade científica apercebeu-se que não existe remissão total e a perturbação acompanha o indivíduo na idade adulta, com um rumo muito variado.

O tratamento farmacológico da PHDA de primeira linha consiste em fármacos psicoestimulantes (metilfenidato e anfetaminas) associados a estratégias não farmacológicas que incluem aconselhamento e estratégias de modificação de comportamento e/ou ambiente (Brown et al., 2018). Os fármacos não estimulantes (ex.: atomoxetina) são opções válidas como segunda linha de tratamento.

Existe atualmente interesse na PHDA principalmente devido às dúvidas se está a ser ou não sobrediagnosticada, e consequente uso de psicoestimulantes, nomeadamente em crianças, que é a faixa etária mais afetada. Os valores da prevalência da PHDA globalmente são altamente heterogéneos. Estima-se que o valor ronde os 5%, no entanto, há uma amplitude de valores segundo vários estudos que se desloca dos 1% aos 20% em idade escolar (Polanczyk et al., 2014)

Em Portugal, segundo o INFARMED, os medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde e utilizados com a indicação clínica específica da PHDA são o metilfenidato, a lisdexanfetamina e a atomoxetina. O principal objetivo deste estudo, foi descrever tendências de consumo e, através deste, estimar a prevalência de consumo, que se traduz na

prevalência de pessoas que estão diagnosticadas com PHDA e têm medicação prescrita em Portugal, estudando também a evolução no consumo destes medicamentos.

2. ENQUADRAMENTO GERAL

A PHDA é um distúrbio comum, caracterizado por desatenção e ou hiperatividade-impulsividade. A base de evidências para o seu diagnóstico e tratamento tem crescido exponencialmente desde que foi mencionada pela primeira vez no século XVIII

A PHDA resulta num fardo individual, com impacto familiar, social, no dia-a-dia e na qualidade de vida. Estes doentes têm um risco maior de *outcomes* negativos na educação, lesões/acidentes, gravidezes precoces no caso das raparigas, conflitos familiares, criminalidade e abuso de drogas. Esta perturbação também está associada a outras comorbilidades psiquiátricas (ansiedade, depressão, perturbação obsessiva-compulsiva) entre outras condições de saúde (Faraone et al., 2015).

2.1 A PHDA NA HISTÓRIA

Acredita-se que em 1775, o médico alemão Melchior Adam Weikard fez a primeira referência à PHDA descrevendo-a como uma perturbação com um défice de atenção em que as crianças tinham dificuldade em prestar atenção e distraíam-se facilmente, sintomas que se caracterizam atualmente como *hallmarks* da PHDA (Barkley et al., 2012).

Durante vários anos até ao século XX, apareceram em vários jornais e artigos, relatos que descreviam sintomas no espectro da PHDA, e descrições de como estes sintomas influenciariam a vida das crianças, já existindo hipóteses de que poderiam não ser apenas características individuais, mas sim uma condição neurológica. Contudo em 1932, Franz Kramer e Hans Pollnow utilizaram o termo “*hyperkinetic disorder*”, que mais tarde viria a ser adotado pela OMS como um termo oficial da perturbação segundo a ICD-II (Neumärker, 2005).

Nos anos 30, Charles Bradley verificou que as anfetaminas reduziam sintomas do espectro da PHDA (Bradley, 1937), enquanto que nos anos 50, o metilfenidato foi introduzido na terapêutica, tendo sido inicialmente usado para tratar depressão e narcolepsia. Descobriu-se que mostrava eficácia nos comportamentos das crianças que apresentavam todos os sintomas descritos ao longo da História da PHDA, e foi aprovado pela *U.S Food And Drug Administration* nos anos 60.

Mas é a partir dos anos 90 que existe um *boom* de avanços, no que diz respeito à definição do que é a PHDA. Sagvolden et al., em 1992 descrevem o primeiro modelo animal com PHDA; surgem as primeiras evidências neurológicas que mostram anormalidades estruturais e funcionais em doentes; a 4ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-4) modifica os critérios de diagnóstico da perturbação relativamente à 3ª Edição; é reconhecida como uma perturbação também na idade adulta; e surgem os primeiros indícios de todas as comorbilidades associadas (Faraone et al., 2015).

No presente século, com a 5ª Edição do DSM surgem modificações nos critérios de diagnóstico nas crianças/adolescentes e adultos; é recomendado também a adultos terapia comportamental; descobrem-se bases genéticas na perturbação; são desenvolvidos os primeiros psicoestimulantes de longa duração; medicamentos não-estimulantes são aprovados (atomoxetina, guanfacina, etc.) e o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças descreve a PHDA como um sério problema de saúde pública (Faraone et al., 2015) (Ver Figura. I).

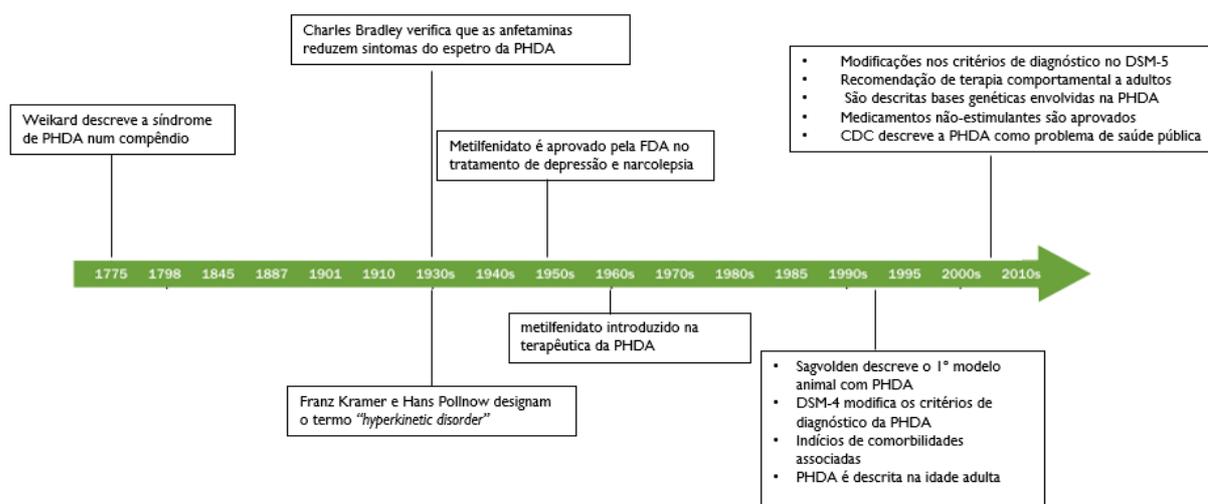


Figura I. A história da perturbação de hiperatividade e défice de atenção. Adaptado de Faraone et al. 2015.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA PHDA

O entendimento dos aspetos epidemiológicos da PHDA permite uma análise da sua distribuição etária e etiologia, incluindo informação para o planeamento dos serviços de saúde. Nas últimas décadas, investigadores de todo o mundo têm feito esforços para definir a sua prevalência. Várias revisões da literatura reportam uma alta variabilidade de valores, como

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

referido anteriormente, no intervalo dos 1% aos 20% em idade escolar (Faraone et al.,2003) (Bird, 2002) (Ver Figura 2).

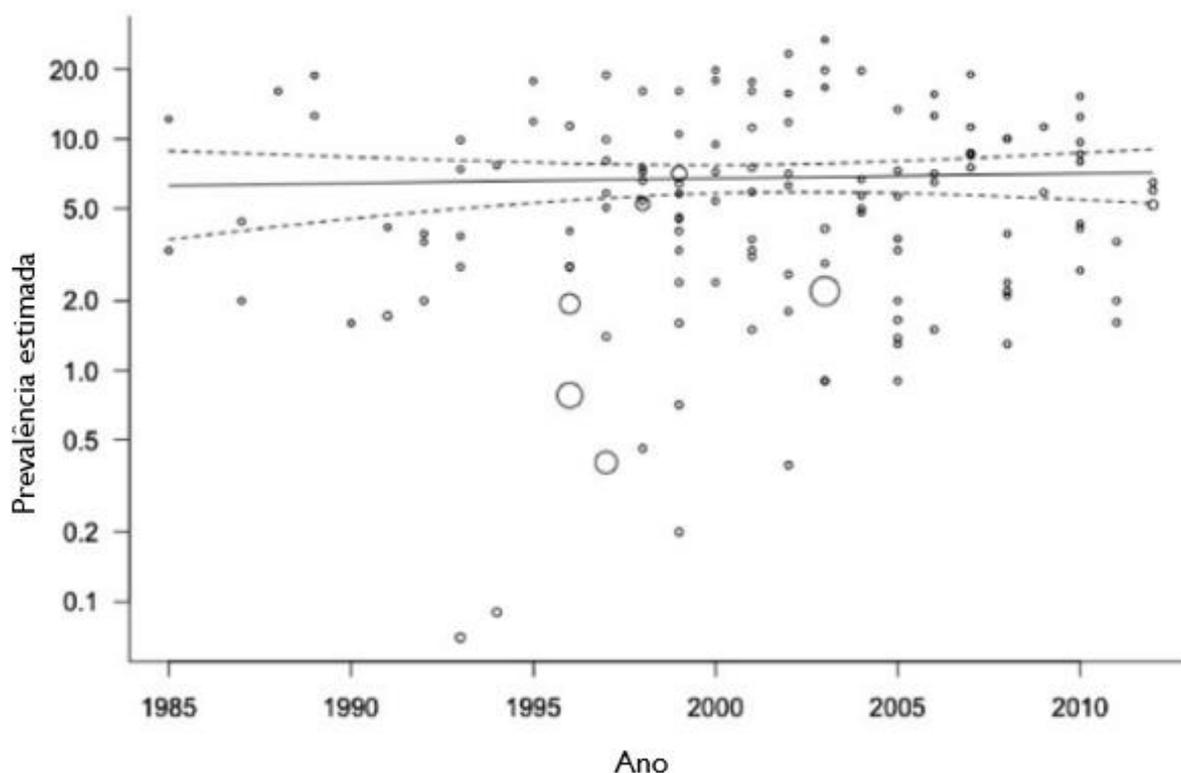


Figura 2. Prevalência da PHDA estimada em função do ano de publicação de cada estudo incluído na metanálise. O tamanho dos pontos é diretamente proporcional ao inverso do desvio padrão com um intervalo de confiança de 95%. Adaptado de Polanczyk et al., 2014.

Apesar das razões para esta variabilidade de valores não estarem completamente compreendidas, surgiram hipóteses que poderiam existir fatores geográficos e demográficos associados. Vários investigadores têm sugerido que os valores de prevalência na Europa são significativamente mais baixos do que os encontrados nos Estados Unidos da América (EUA) (Anderson, 1996). Outros especialistas têm debatido que a variabilidade nas estimativas de prevalência pode ser mais bem explicada pela variabilidade que existe nos critérios de diagnóstico (ICD ou DSM), nos métodos de recolha de informação do doente na amostra da população estudada, nas características metodológicas dos estudos e que na realidade o valor de prevalência é globalmente transversal, quando os fatores anteriores mencionados são iguais (Rhode et al. 2005).

2.2.1 PREVALÊNCIA EM IDADE ESCOLAR

A PHDA é transversal ao mundo desenvolvido e não desenvolvido. Admitiu-se que não se tornou mais comum durante as últimas 3 décadas, embora seja mais provável de ser diagnosticada devido ao aumento do seu reconhecimento pelos médicos (Faraone et al., 2021).

Em 2007, Polanczyk et al., publicaram a primeira grande revisão da literatura, onde foram incluídos 102 estudos, conduzidos em todo o mundo em idade escolar. Nos estudos selecionados, não existiu discriminação nas idades dos participantes, e estavam incluídos inúmeros tipos de diagnóstico (DSM 3, 3-R, IV e ICD 9 e 10), com um valor obtido de prevalência de 5,29% num intervalo de confiança de 95% (5,01 – 5,56). Passados 7 anos, Polanczyk et al., 2014 realizaram um *update* do estudo anterior e uma meta-regressão, na tentativa de verificar se tinha ocorrido um aumento na prevalência, e concluíram que nas últimas 3 décadas não existiam evidências que sugerissem um aumento da prevalência de valor quando o diagnóstico era padronizado (ou seja todos os fatores de variabilidade já referidos foram ajustados) e transversal a todo o globo, não existindo uma associação entre variabilidade geográfica ou temporal e os valores obtidos.

A questão do aumento aparente da prevalência da PHDA ao longo do tempo é um reflexo natural da constatação de que as taxas de diagnóstico aumentaram nos últimos anos, e não um aumento real de valor. Este fenómeno de aumento das taxas de diagnóstico não está limitado apenas à PHDA, mas também a outras perturbações neurológicas (Elsabbagh et al., 2012). Existem evidências bastante robustas que indicam que as mudanças no critério de diagnóstico e nas políticas de educação especial, aumentaram a consciencialização e o acesso a serviços médicos o que poderá explicar este aumento aparente dos valores de prevalência (Fombonne et al., 2009). Contudo, a possibilidade de existir realmente um aumento verdadeiro de prevalência não pode ser totalmente excluído. Uma razão adicional para preocupação nesta temática poderá ser a pressão das empresas farmacêuticas contribuir para o aumento das taxas de diagnóstico e conseqüentemente uma maior prescrição para o respetivo tratamento (Singh, 2008). Um aumento verdadeiro e significativo da prevalência teria como consequência um problema ainda maior de saúde pública do que já é, com razões que teriam de ser exploradas e investigadas, com identificação dos fatores associados que poderiam permitir uma maior compreensão da etiologia da perturbação e um delineamento mais efetivo nas estratégias de prevenção e tratamento (Polanczyk et al., 2014).

2.2.2 PREVALÊNCIA DA PHDA NA IDADE ADULTA

Além de crianças e adolescentes, a PHDA também atinge os adultos. Apesar da maioria das crianças/adolescentes com PHDA não continuarem a apresentar os critérios completos para serem diagnosticados com a perturbação na idade adulta, a persistência de alguns sintomas continua a ser alta e por consequência prejudicial no desenvolvimento dos doentes a nível pessoal (Faraone et al., 2015) (Ver figura 3). Simon et al., em 2009 realizaram uma meta-análise que incluiu 6 grandes estudos, e determinaram que o valor de prevalência da PHDA na idade adulta rondava os 2,5% com um intervalo de confiança de 95% (2,1-3,1%).

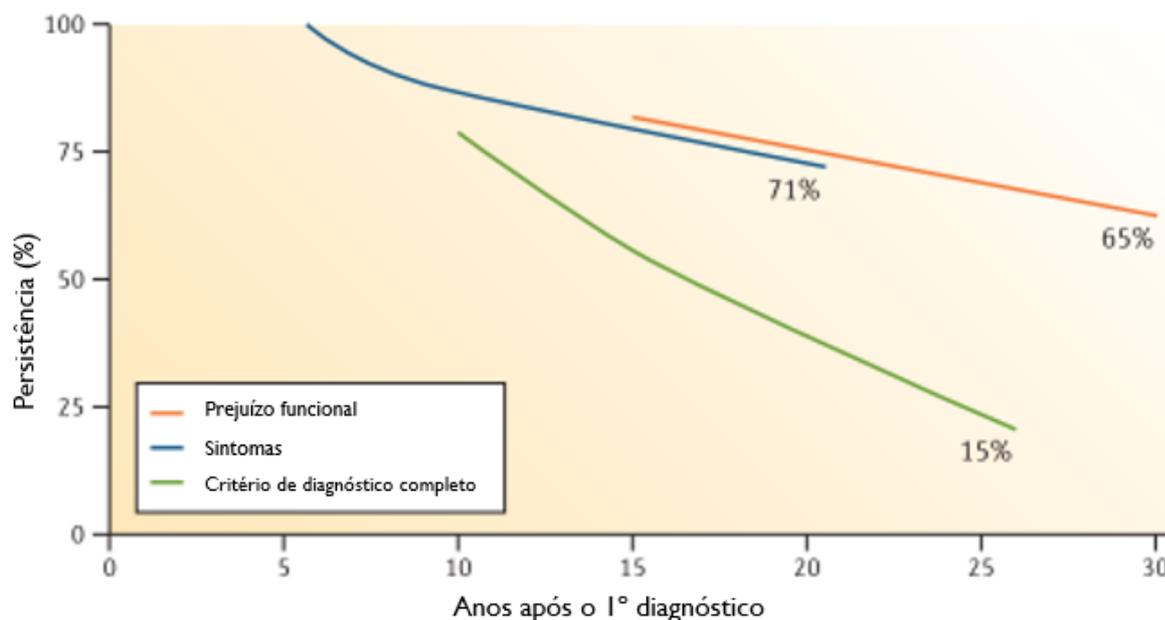


Figura 3. Persistência dos sintomas em função da idade, após o primeiro diagnóstico. Adaptado de: Faraone et al., 2015

Em 2013, ocorreram alterações nos critérios de diagnóstico no DSM-5 que tiveram impacto na prevalência da PHDA, e que incluíram 3 grandes diferenças: a primeira foi aumentar a idade para apresentação dos sintomas de antes dos 7, para antes dos 12 anos; em segundo lugar, foi a diminuição da apresentação de 6 para 5 sintomas, em idades iguais ou superiores aos 17 anos, para existir um diagnóstico de PHDA; e em terceiro lugar, a permissão para que a PHDA seja diagnosticada na presença também de uma perturbação no espectro do autismo. Esta terceira mudança é consistente com a reconceptualização de que a PHDA no DSM-5 é tratada como uma perturbação do neurodesenvolvimento ao invés de uma perturbação

disruptiva do comportamento. No cômputo geral, estes novos critérios contribuíram para um aparente aumento na prevalência da PHDA, e causa mais impacto nas taxas de diagnóstico em idades mais adultas, e conseqüentemente poderá ter trazido um risco acrescido de sobrediagnóstico e sobretratamento (Regier et al., 2013).

2.2.3 FATORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS NA EPIDEMIOLOGIA DA PHDA

Além da idade, outros fatores como o gênero, raça e estatuto socioeconômico também são importantes quando se fala da prevalência da PHDA. Em crianças/adolescentes a perturbação atinge predominantemente rapazes em vez de raparigas num rácio de 4:1, em estudos clínicos e num rácio de 2,4:1 em estudos populacionais (Polanczyk et al., 2007; Faraone et al., 2015).

Larsson et al., (2014) observaram que famílias com orçamentos mais baixos poderiam ter mais casos de PHDA no seu meio, através dum estudo coorte na Suécia que envolveu mais de meio milhão de pessoas. Esta relação, no entanto, permaneceu pouco clara e deixou dúvidas sobre a causalidade entre os 2 fatores, pois a perturbação tem uma forte componente genética que é transmitida através de famílias o que pode ser a razão que leva ao subdesenvolvimento educacional e profissional. Assim, fatores como o desemprego podem levar a uma forte representação das desvantagens socioeconômicas entre famílias ser afetada pela PHDA diretamente (Biederman et al., 2008).

2.3 SINAIS E SINTOMAS DA PHDA

A PHDA caracteriza-se, segundo o DSM-5 e o ICD-11 por um padrão de sintomas que podem incluir uma vertente de inatenção e/ou uma vertente de impulsividade e hiperatividade.

Na vertente da inatenção, os sinais e sintomas são os seguintes:

- Falta de atenção a detalhes e realização de erros descuidados;
- Dificuldade em manter a atenção na realização de tarefas e atividades;
- Sensação de que as pessoas não estão a ouvir, quando se está a comunicar com elas diretamente;
- Erros ao seguir instruções e tarefas;
- Apresentar má organização;

- Desgosto e evitação de tarefas que exijam um esforço mental contínuo;
- Perder coisas necessárias para as tarefas e atividades;
- Facilidade em se distrair (por vezes “perder-se” em pensamentos não relacionados com a atividade ou tarefa);
- Esquecer-se de realizar tarefas diárias.

Na vertente da hiperatividade/impulsividade, são estes os sinais e sintomas:

- Mexer ou bater nas mãos e dificuldade de se manter direito nos assentos;
- Levantar-se dos assentos em situações em que é expectável que permaneça sentado;
- Mostrar sinais de inquietação;
- Dificuldade em manter-se em atividades calmas e de lazer;
- Estar sempre em movimento, como se estivesse com bastante energia;
- Falar excessivamente;
- Dificuldade em esperar pelo seu turno;
- Interromper ou intrometer-se em conversas.

2.4 DIAGNÓSTICO

A PHDA apenas pode ser diagnosticada por um médico, que entrevista pais ou educadores e/ou os doentes.

O diagnóstico da PHDA tem sido criticado por ser subjetivo, devido à não existência de testes biológicos (Faraone et al., 2005). Contudo, o diagnóstico da PHDA é considerado válido pois existem peritos numa variedade de culturas que, com o auxílio de critérios bem estabelecidos, concordam na sua presença ou não. O diagnóstico pode ser útil para prever problemas adicionais (dificuldades de aprendizagem na escola), prever potenciais riscos no futuro (uso de substâncias aditivas) e também ajudar a prever respostas ao tratamento farmacológico e psicológico (Faraone et al., 2005).

O processo de diagnóstico da PHDA avalia a sintomatologia da inatenção e da hiperatividade/impulsividade, e avalia se os sintomas causam prejuízo funcional numa idade anterior aos 12 anos. Apesar da PHDA estar associada a outros fatores como disfunção executiva e emocional, estes também são observados noutras perturbações. Assim estes fatores se estiverem presentes não são determinantes nos critérios de diagnóstico. De modo a auxiliar o diagnóstico, várias ferramentas (como questionários e escalas) têm sido desenvolvidas de modo a serem usadas nos adultos e crianças (Epstein et al., 2012).

No DSM-5, todos estes critérios devem estar presentes, para um diagnóstico de PHDA:

- A.** Presença de 5 ou mais sintomas de inatenção e/ou hiperatividade/impulsividade e devem estar presentes num período igual ou superior a 6 meses a um grau inconsistente com o nível de desenvolvimento e com impacto negativo e social em atividades académicas e/ou profissionais.
- B.** Vários sintomas (de inatenção ou hiperatividade/impulsividade) devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.
- C.** Vários sintomas (de inatenção ou hiperatividade/impulsividade) devem estar em pelo menos um ambiente (exemplo: em casa, escola ou trabalho, com amigos ou família, outras atividades)
- D.** Existir uma clara evidência de que os sintomas interferem ou diminuem o desempenho social, académico ou ocupacional.
- E.** Os sintomas não estão presentes exclusivamente durante o curso de doenças como esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são melhor explicados por outra perturbação mental (por exemplo: perturbações de humor, perturbações de ansiedade, perturbação dissociativa, perturbação de personalidade, intoxicação ou abstinência de substâncias aditivas).

Já no ICD-11, os seguintes critérios têm de estar presentes, para um diagnóstico de PHDA:

- G.1** Presença de pelo menos 6 sintomas na vertente da inatenção, com persistência de pelo menos 6 meses, a um nível prejudicial e inconsistente com o nível de desenvolvimento da criança.
- G.2** Presença de pelo menos 3 sintomas na vertente da hiperatividade, com persistência de pelo menos 6 meses, a um nível prejudicial e inconsistente com o nível de desenvolvimento da criança.
- G.3** Presença de pelo menos um sintoma na vertente da impulsividade, com persistência de pelo menos 6 meses, a um nível prejudicial e inconsistente com o nível de desenvolvimento da criança.

- G.4** Os inícios dos sintomas apareceram durante os primeiros 6anos de vida.
- G.5** Persistência. Os sintomas devem ocorrer em mais do que um ambiente, por exemplo acontecerem em casa e na escola, e não apenas num lugar.
- G.6** Os sintomas de G.1 a G.3 têm de ter como consequência, prejuízos na vida social, académica ou profissional.
- G.7** A perturbação não é melhor explicada por outra que possa existir em comorbilidade, por exemplo, perturbações do desenvolvimento, episódios maníacos, episódios depressivos, ou perturbações de ansiedade.

2.4.1 DIAGNÓSTICO NAS CRIANÇAS/ADOLESCENTES

O diagnóstico de PHDA em crianças e adolescentes baseia-se em sintomas reportados por doentes ou alguém que esteja responsável pelos mesmos (pais e/ou familiares). Nos últimos anos, várias *guidelines* clínicas sobre PHDA têm sido publicadas por sociedades médicas nacionais e internacionais, e mostraram bom consenso nas práticas clínicas baseadas nas evidências (Seixas et al., 2012). O “*gold standard*” do diagnóstico continua a ser baseado na informação obtida de cada consulta clínica. Estas consultas têm como objetivo verificar se os sintomas são graves, persistentes e se causam prejuízo no desenvolvimento pessoal e educacional/profissional do doente. Várias escalas e questionários auxiliam nas decisões, pois permitem, a quem são relatados os sintomas, avaliar quantitativamente o comportamento do doente em casa, na escola e na sociedade (Faraone et al., 2015).

Diferenças culturais e étnicas podem impedir o diagnóstico correcto devido à variabilidade das atitudes em relação à PHDA; como exemplos podemos ter a própria vontade de procurar ajuda médica ou a aceitação de um diagnóstico de PHDA (Miller et al., 2009).

É importante realçar que a idade é um dos fatores mais importantes para avaliar os critérios de diagnóstico padrão do DSM-5 e do ICD-11, devido a variabilidade da expressão dos sintomas ao longo da vida dos doentes. Mudanças durante o desenvolvimento pessoal, podem interiorizar ou modificar alguns sintomas. Por exemplo, a hiperatividade na infância pode ser observada a “olho nu”, enquanto na adolescência pode-se tornar em inquietação interior. Quanto à falta de atenção, na adolescência pode-se tornar em pensamentos não relacionados com a atividade ou tarefa, e não apenas a distrações físicas como acontece na infância. Por conseguinte autorrelatos de adolescentes nas consultas médicas podem-se tornar

úteis devido aos sintomas anteriores não serem visíveis por quem os observa, no entanto, alguns doentes podem ter alguma falta de visão sobre as suas próprias dificuldades.

No caso das crianças, os parentes conseguem relatar os sintomas nos períodos não escolares e nas férias, quando os relatos dos professores não se encontram disponíveis. Apesar dos relatos dos parentes mostrarem boa validade preditiva e concordante, a informação de outras fontes como os professores, quando disponível, é valiosa na documentação da PHDA, para um diagnóstico mais convicto (Biederman et al., 2004).

Por fim, os médicos podem também perguntar acerca de outras condições médicas associadas a sintomas iguais aos da PHDA, como perturbações convulsivas, perturbações de sono, hipertiroidismo, abuso sexual ou físico e deficiências sensoriais, que podem dificultar o diagnóstico (Faraone et al., 2015).

Devido à falta de precisão na previsão do início da doença, joga-se mais com as tentativas prematuras de modo a promover a prevenção da perturbação. As estratégias de prevenção primária assentam em otimizar a saúde da mãe durante a gravidez, incentivando a redução de stress, adversidades sociais, não fumar nem beber álcool e não consumir substâncias aditivas. As estratégias de prevenção secundária promovem abordagens de deteção de sintomas numa fase mais inicial como a infância ou a idade pré-escolar, que incluem treinos para os pais e jogos específicos para os doentes de modo a melhorar a autorregulação quando os sintomas são identificados (Feldman et al., 2014).

2.4.2 DIAGNÓSTICO NOS ADULTOS

Durante os últimos quarenta anos os estudos clínicos mostraram fortes evidências de que a PHDA frequentemente persiste na idade adulta, embora a sua apresentação mude com a idade (Faraone et al., 2000).

Todavia, a PHDA nos adultos ainda não é devidamente tratada, levando a esforços internacionais para sensibilizar os médicos, e conduzir a mudanças nos critérios de diagnóstico, nomeadamente o DSM. O DSM-5 fornece diretrizes sobre a diferente expressão de sintomas ao longo da vida dos doentes.

Apesar desta diferença de sintomatologia, os processos de diagnóstico são paralelos aos das crianças e adolescentes, e baseiam-se maioritariamente nos doentes e nas pessoas que os rodeiam. Este processo é auxiliado por entrevistas e escalas.

Por fim, nos adultos com PHDA, os sintomas de hiperatividade/impulsividade, normalmente são interiorizados, como foi referido anteriormente, e estes tornam-se predominantes na sintomatologia. O prejuízo emocional e funcional está também muita das vezes afetado, e apesar de não serem essenciais para um critério de diagnóstico da PHDA, são características da mesma, e podem indicar a necessidade de tratamentos específicos, como terapia cognitiva-comportamental, para melhorar os níveis emocionais e organizacionais (Faraone et al., 2015).

2.4.3 HETEROGENEIDADE DA PHDA

Doentes com PHDA mostram variações no perfil de sintomas, no tipo de prejuízo, nas consequências a nível pessoal/profissional e nas causas que levam à perturbação.

Esta heterogeneidade continua a ser razão de bastante pesquisa de modo a refinar abordagens de diagnóstico e tratamentos personalizados. Para ajudar neste objetivo, o DSM-5 reconhece 3 grandes vertentes sintomatológicas: a de inatenção, a hiperatividade/impulsividade e uma combinação das duas. Estas vertentes, já não são reconhecidas como subtipos, pois podem mudar ao longo da vida. Por exemplo, na vertente da inatenção, os doentes que apresentem predominantemente a mesma, podem incluir também sintomas de hiperatividade/impulsividade, contudo abaixo do limiar. Em amostras populacionais, apesar de ser comum, observou-se que esta vertente é menos apresentada que a de hiperatividade/impulsividade, e é um preditivo de má performance académica e profissional, o que obriga os doentes sujeitarem-se a intervenções preventivas mais cedo no seu desenvolvimento (Pingault et al., 2011, Faraone et al., 2015).

Outro aspeto importante na heterogeneidade da PHDA, são as suas psiquiátrico-comorbilidades. Por um lado, uma pequena porção dos doentes não possuem nenhuma comorbilidade. Pelo outro, muitos doentes podem apresentar várias psiquiátrico-comorbilidades, como por exemplo perturbações de comunicação, desabilidades intelectuais, perturbações de sono, deficiências específicas de aprendizagem, perturbações de humor, perturbações de comportamento, perturbações de ansiedade, perturbações no espectro do autismo, e perturbações relacionada com o consumo de substâncias aditivas. É importante considerar a presença de alguma destas comorbilidades, pois influencia o planeamento do tratamento e o diagnóstico (Biederman, Newcorn & Sprich, 1991).

A heterogeneidade na psicopatologia também pode ser importante clinicamente, contudo é necessária nova investigação para determinar se bases genéticas, ambientais, neurobiológicas já estabelecidas, melhoram abordagens de tratamento e diagnóstico (Faraone et al., 2015).

A investigação da perturbação e a prática clínica sofrem influência pela heterogeneidade da PHDA. No processo de investigação, os impactos da heterogeneidade reduzem a robustez da comparação de casos de PHDA em relação a grupos controlo. Na prática clínica, a heterogeneidade significa que, os testes neuropsicológicos ou testes biológicos acerca de aspetos possivelmente relacionados com a fisiopatologia, que se concentrem apenas numa vertente da doença, tenham um valor para o diagnóstico muito limitado. No entanto, estas avaliações podem ser determinantes para sinalizar alvos terapêuticos e educacionais (Faraone et al., 2015).

2.5 IMPACTO DA PHDA NA QUALIDADE DE VIDA

A PHDA causa prejuízo no funcionamento psicossocial com um alcance a nível social, académico e ocupacional, e afeta no próprio doente a perceção de bem-estar.

Os prejuízos dos doentes com PHDA são bastante impactantes na sua vida. Esta perturbação na adolescência e conseqüentemente na idade adulta, está muito associada a abandonos escolares por parte dos alunos, dificuldades de aprendizagem, fracasso profissional, mudanças de emprego frequentes, cansaço crónico, problemas financeiros, vícios de jogo, acidentes, dificuldades nas relações interpessoais, gravidezes na adolescência no caso das mulheres, maior prevalência de doenças sexuais transmissíveis, um número mais alto na tentativa de suicídio e taxas mais elevadas de criminalidade. Adicionalmente, problemas físicos e algumas doenças podem-se tornar crónicas devido a problemas de esquecimento, maus hábitos de vida, pobre alimentação, maus hábitos de sono e falta de *check-ups* de saúde. Muitos dos doentes procuram “abrigo” no abuso de álcool e drogas de modo a reduzir sofrimento subjetivo, como inquietação mental e física, causada por todos estes fatores. Já na idade adulta, um prejuízo adicional poderá ser a presença de filhos também com a perturbação, devido à predisposição genética (Kooij et al., 2019).

Todos estes fatores, reduzem o bem-estar social e psicológico de acordo com o “*Health Related Quality of Life*” (HRQOL). O HRQOL é um questionário que avalia a qualidade de vida de acordo com a saúde dos indivíduos. As vertentes de inatenção e

hiperatividade/impulsividade têm como consequência um resultado mais baixo neste questionário. Os fatores com mais peso nos resultados do questionário encontravam-se nos domínios psicossociais, nos próprios desejos e realizações do doente na vida e na vida familiar (Danckaerts et al., 2010).

Os tratamentos disponíveis reduzem os prejuízos funcionais e têm como consequência resultados mais positivos no “HRQOL”. Esta conclusão, até ao momento, está apenas limitada aos tratamentos farmacológicos nomeadamente com os estimulantes (metilfenidato e anfetaminas) e a atomoxetina (Coghill et al., 2010).

3. A PHDA EM PORTUGAL

As primeiras referências à PHDA em Portugal surgiram entre a década de 70 e 80 do século passado (Filipe et al., 2018). Em 1977 o Centro de Saúde Mental e Infantil de Lisboa e o Instituto Nacional de Assistência Psiquiátrica, descreveram uma síndrome que tinha como principal sintomatologia impulsividade, inatenção, desregulação emocional, prejuízos comportamentais e condescendência diminuída à frustração (Ataíde, 1977). Em 1986 sai um artigo na Revista Portuguesa de Pedagogia expondo o panorama clínico de hiperatividade, que o relatava como um grupo de reações a estímulos, em que as crianças se mostravam desinquietas e não conseguiam executar as suas funções, quer em casa, quer na escola e tinha como resultado um prejuízo a nível funcional e académico (Rebelo, 1986). A vertente da hiperatividade ganhou bastante mais destaque em relação à da inatenção, também devido às influências que vinham da DSM-3, que era o critério de diagnóstico da época, e onde esta vertente também estava bastante destacada (Filipe et al., 2018).

Após estes avanços na década de 80, em que estava bem definida a vertente da impulsividade em doentes com PHDA, observou-se entre a década de 90 e o início dos anos 2000 a introdução em Portugal, de medicamentos psicostimulantes no tratamento desta vertente (Filipe et al., 2018). O metilfenidato começou a ser participado pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) no início dos anos 2000, contudo já estava apresentado como linha de tratamento na década de 90, como medicamento sujeito a receita médica (Filipe et al., 2021). Descrições clínicas da altura, mostravam que cada hospital possuía números muito limitados de embalagens de metilfenidato e muitos agregados familiares deslocavam-se a Espanha com as receitas médicas de modo a obter os medicamentos (Porfírio et al., 1998).

Foi nesta época em que se iniciaram as divergências no meio da comunidade médica. Enquanto para muitos peritos, a PHDA estava bem estabelecida como uma perturbação válida, existiam muitas opiniões contrárias, em que a perturbação era apenas um resultado de má-educação fornecida pelos pais, ou de crianças malcomportadas, recebendo ainda a alcunha condescendente de “bichos carpinteiros”. Contudo, com o avançar dos tempos, a PHDA começou a ser progressivamente aceite, e era necessário dar apoio às famílias dos doentes, e um tratamento farmacológico aos doentes (Mota, 1999).

O metilfenidato foi o primeiro medicamento aprovado pelo INFARMED no tratamento farmacológico da PHDA no ano de 2003 e subsidiado pelo SNS. Com o surgimento da crise económica e a recessão económica na década de 2000, observaram-se desigualdades no acesso a cuidados de saúde e foi anunciada uma rutura de *stocks* que se deveu, segundo o INFARMED, a questões nas linhas de distribuição dos medicamentos (Barradas et al., 2017). Ao mesmo tempo era publicado pela Estatística Médica Internacional de Saúde (IMS-Health), dados que mostravam uma subida de quase 80% nas vendas de metilfenidato em Portugal, entre 2007 e 2011 (*Jornal I*). Estes factos tiveram, como consequência, bastante atenção por parte da comunicação social portuguesa, iniciando-se uma campanha de consciencialização dos padrões de venda e prescrição dos psicostimulantes em Portugal (Filipe et al., 2021).

Em 2012, há uma reviravolta significativa sobre os impactos sociais causados pela PHDA em Portugal e o uso dos psicostimulantes no seu tratamento, que se tornaram temas de discussão geral. Os peritos defenderam que o uso exclusivo de tratamento farmacológico de acordo com as bases neurobiológicas, poderia mascarar os fatores ambientais, familiares, educacionais e sociais, e que poderia contribuir para um sob diagnóstico e sob tratamento (Filipe et al., 2018).

Em 2015, o INFARMED publicou o primeiro grande relatório sobre as tendências de prescrição de metilfenidato no intervalo de idades dos 5 aos 19 anos, e concluiu que entre 2010 e 2014 existiu uma duplicação das taxas de prescrição, atingindo as 134 Doses Diárias Definidas (DDD) por 10 mil habitantes em Portugal (INFARMED, 2015) (Ver Figura 4).

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

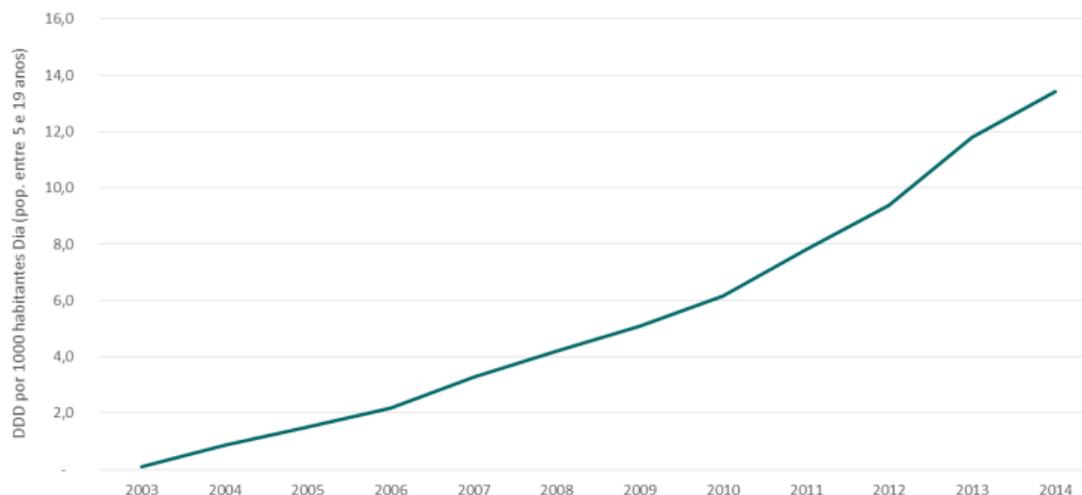


Figura 4. A utilização em Portugal de metilfenidato, expressa por Dose Diária Definida por 1000 habitantes/Dia, e considerando apenas a população entre os 5 e os 19 anos. Fonte: INFARMED

Esta evolução foi novamente observada no intervalo de anos entre 2013 e 2016, onde a venda de embalagens de metilfenidato atingiu as 377.331 caixas vendidas, de acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) (Direção Geral de Saúde 2017) (Ver Figura 5).

Quantidade de embalagens prescritas					
	2012	2013	2014	2015	2016
Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central					
Metilfenidato	-	163.504	339.966	385.759	377.331

Figura 5. Consumo de metilfenidato (por embalagens) em Portugal entre 2012 e 2016. Fonte: Direção Geral de Saúde

A atomoxetina obteve a sua autorização de introdução no mercado em 2014 e a lisdexanfetamina em 2019. Atualmente, são estes 3 medicamentos indicados no tratamento farmacológico da PHDA.

Em 2019, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) divulgou um relatório acerca da saúde mental em Portugal, e apontou para uma propensão oposta relativamente ao estudo anterior do INFARMED, no consumo de metilfenidato, de 21 DDDs por 10 mil habitantes, o que contribuiu para a discussão acerca das respostas face ao tratamento da PHDA, além de debates no governo sobre as consequências sociais da prescrição de psicostimulantes na infância (CNS, 2019) (Ver Figura 6)

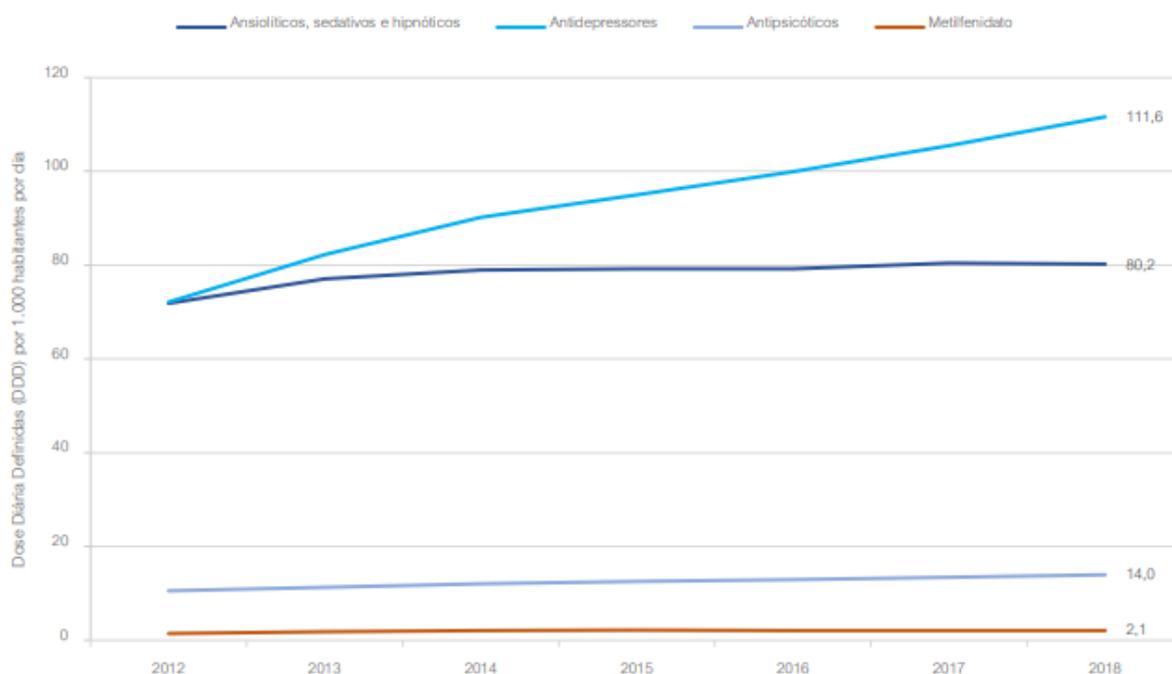


Figura 6. Evolução do consumo de medicamentos estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central e de Psicofármacos (em DDD por 1.000 habitantes por dia), Portugal, 2012-2018. Fonte: Conselho Nacional de Saúde

No entanto, os relatórios oficiais acerca de saúde mental têm mostrado complicações nos estudos epidemiológicos devido à falta de robustez de dados fiáveis. Em 2012, a *World Mental Health Surveys*, da OMS, divulgou um relatório epidemiológico acerca de problemas psiquiátricos e referenciou uma prevalência de PHDA em Portugal ao longo da vida num intervalo entre 0,4% e os 1,5%, contudo, sem dados relativos a adultos que possam ter a perturbação acima dos 49 anos, e sem dados acerca das crianças. (Ver Figura 7)

GRUPO DE PERTURBAÇÕES	N	GRUPOS DE IDADES								X ²	DF	P VALLE		
		TOTAL		18-34		35-49		50-64					+65	
		%	se	%	se	%	se	%	se	%	se			
PERTURBAÇÕES DE CONTROLO DOS IMPULSOS														
Défice de atenção / Hiperatividade	22	1.5	0.4	1.5	0.5	1.4	0.6					0.0	1	.907

Figura 7. Prevalência ao longo da vida na idade adulta estratificada por escalão etário. Adaptado de: Caldas de Almeida et al., 2012

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

Este relatório apresenta a limitação de se restringir à idade adulta, onde o diagnóstico por norma é menor, dado que é uma perturbação que normalmente se diagnostica na infância/adolescência.

A variância de valores de prevalência é também observada em Portugal. Em 2014, estimou-se que a prevalência estaria no intervalo de valores entre 4-5% de acordo com Rodrigues et al., 2014. No mesmo ano, Serrão Neto, fundamentando-se em estudos globais, declara que existem em Portugal 80.000 crianças com a perturbação em idade escolar. Conclui-se assim, que é difícil estabelecer um valor de prevalência de PHDA em Portugal, dada a ambiguidades de estudos quanto ao valor preciso, quer a análise do consumo de psicostimulantes (Filipe et al., 2021).

Quanto à identificação precoce da perturbação, em Portugal as crianças e adolescentes são sinalizados pelos pais/professores para os cuidados de saúde primários, e assim o médico de medicina familiar e de família tem extrema importância na identificação precoce e na respetiva recomendação aos serviços especializados. Devido às comorbilidades, as mesmas podem iludir o verdadeiro diagnóstico de PHDA. Assim é aconselhável sempre uma avaliação formal por equipas multidisciplinares experientes (Marques et al., 2018)

Após um diagnóstico válido por especialistas de perturbações do comportamento, o tratamento farmacológico é instituído. Em Portugal as prescrições são efetuadas maioritariamente em cuidados de saúde privados e hospitais públicos, de acordo com a especialidade de cada serviço. As prescrições em cuidados primários devem-se sobretudo a manutenções da terapêutica (INFARMED, 2015) (Ver Figura 8).

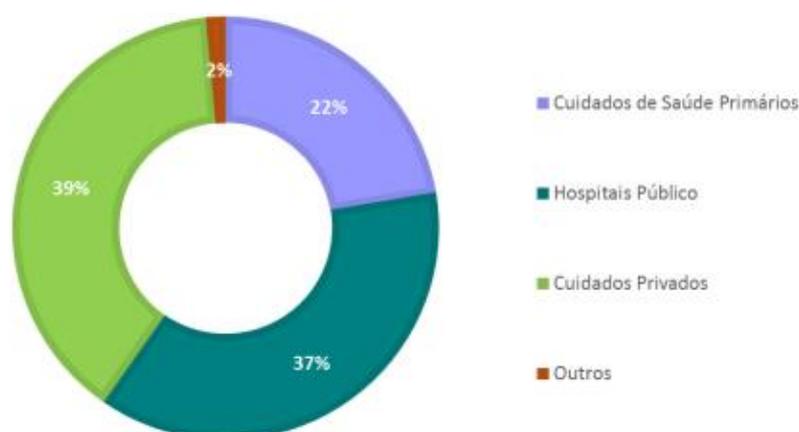


Figura 8. Distribuição por tipo de local de prescrição de medicamentos no tratamento da PHDA (2014). Fonte: INFARMED, 2015

4. FISIOPATOLOGIA E BASES NEUROLÓGICAS DA PHDA

Na perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) são reconhecidas mudanças estruturais, funcionais e neuroquímicas do cérebro. Já se encontram descritas correlações entre diferentes partes do cérebro e mudanças neuroquímicas ou bases genéticas, nesta perturbação.

4.1 DOMÍNIOS COGNITIVOS

A heterogeneidade neurocognitiva está altamente reconhecida como um fenómeno na PHDA. A memória de trabalho e o controlo inibitório têm sido dos domínios cognitivos mais estudados na população pediátrica com PHDA (Kofler et al., 2018).

É designada como memória de trabalho uma pequena quantidade de informação que se consegue ter em mente e ser usada na execução de tarefas cognitivas. Um dos exemplos mais usados para se explicar o significado de memória de trabalho, é manter em mente a morada de outra pessoa enquanto a mesma explica os passos de como lá chegar (Kofler et al., 2018).

Relativamente ao controlo inibitório, refere-se à capacidade pessoal de se pensar antes de se agir, envolvido nos domínios de comportamento, atenção, pensamentos e emoções (Kofler, Michael J et al., 2018).

Entre 21 e 60% dos casos de PHDA apresentam qualquer forma de disfunção executiva (Biederman et al., 2004) e estudos em que se analisou em separado cada um destes domínios, apresentaram percentagens de 30 a 37% de disfunções na memória de trabalho e 21 a 46% de disfunção do controlo inibitório (Coghill et al., 2014).

Em modelos animais e humanos, o comportamento nas escolhas é caracterizado por uma tendência em escolher mais rápido recompensas no imediato do que em longo prazo. Na população de doentes com PHD, esta característica está bastante mais acentuada (Marxet et al., 2018).

Outros domínios prejudicados na PHDA incluem o processamento de informações temporais, fala e linguagem, a amplitude de memória, velocidade de processamento de informação, variabilidade no tempo de resposta a estímulos e controlo motor, contudo, é raro um doente apresentar défice em todos os domínios até aqui apresentados, embora por norma demonstrem défice em pelo menos 2 destes. Durante o curso de vida dos doentes com PHDA

está também comprovado que cada déficit nestes domínios é independente de cada um e está pouco claro se são mesmo estes défices que causam a sintomatologia da PHDA e levam ao seu desenvolvimento, ou refletem apenas fatores de risco para um diagnóstico válido (Faraone et al., 2015)

4.2 CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

Atualmente, o papel do córtex pré-frontal (CPF) está descrito como de extrema importância devido às suas conexões com outras áreas vitais cerebrais. O córtex pré-frontal é reconhecido como a zona cerebral responsável pelas nossas capacidades cognitivas que mais tardiamente evolui. As redes neurológicas e celulares do CPF têm a capacidade de manter em representação na “nossa cabeça” objetivos e regras, bem como usar memórias que servem de orientação para a atenção, ações e emoções. O CPF, é o grande responsável pela atenção baseada na relevância da atividade (Buschman & Miller, 2007). Extensas projeções para a área somatossensorial associativa permitem que o CPF suprima distrações irrelevantes e tente melhorar o processamento de estímulos significativos e relevantes, que ao mesmo tempo podem não ser cativantes (por exemplo trabalhos escolares ou tarefas de casa). Dependendo da exigência da tarefa, o CPF facilita a atenção para uma só tarefa ou mudanças rápidas de níveis de atenção para uma sequência de tarefas, realizadas de modo produtivo (Robbins , 2007). O CPF é também o regulador de comportamentos e emoções. O CPF inferior direito reduz comportamentos impulsivos e inibe ações inadequadas, enquanto o CPF orbital e ventromedial regula emoções, como por exemplo, a inibição de impulsos agressivos. Esta regulação acontece por meio de redes neuronais piramidais que se interconectam nas espinhas dendríticas; estas redes têm capacidade de se excitar umas às outras, na ausência de estímulos ambientais externos. Estudos de neuroimagem mostraram que o CPF dorsolateral apresenta um menor volume e uma menor atividade em doentes com PHDA em comparação com um grupo controlo (Castellanos et al., 2008). Esta diminuição de atividade é evidente no desempenho de tarefas que requerem uma atenção sustentada ou inibição de movimentos inapropriados (Rubia et al., 2005). Nos doentes com PHDA as fibras de associação que ligam o CPF a outras regiões cerebrais, que inicialmente se julgavam diminuídas, aparecem agora desorganizadas e com uma conexão funcional mais reduzida (Castellanos et al., 2008). Assim, nestes doentes a regulação das estruturas corticais e subcorticais por parte CPF é menos eficaz, levando à diminuição da regulação da atenção, comportamento e de emoções. Também outras regiões cerebrais, como o núcleo caudado e o cerebelo, que apresentam conexão

recíproca com o CPF, têm volume reduzido em crianças com PHDA em relação a grupos controlo (Rosch et al., 2018). Existem evidências de uma maturação mais tardia do CPF em crianças com PHDA (Shaw et al., 2007). Este atraso de maturação pode variar em grau e explicar a continuidade ou não da perturbação para a idade adulta, o que indica que esta é uma característica dimensional, relacionada com a integridade da substância cinzenta do CPF (Shaw et al., 2011). No entanto, esta atividade neuronal recorrente do CPF é frágil e dependente do ambiente neuroquímico. Assim, mudanças nos níveis de catecolaminas podem alterar esta conectividade neuronal, devendo aqueles estarem otimizados (Arnsten et al., 2010).

Pela observação de lesões cerebrais, conclui-se que o CPF em conjunto com outras regiões com que mantém conexão, estão descompensados, especificamente na memória, inibição do comportamento e atenção (Levens et al., 2014). Contudo em terapias não farmacológicas (*neurofeedback*, aconselhamento psicológico, etc) houve melhoria destes sinais. Assim será possível com estas terapias aumentar a atividade do CPF, se se considerar que esta está hipoativa, como se acredita ser o caso da PHDA, onde existe um descontrolo na inibição de comportamento e dificuldade de atenção no trabalho de memória (Olesen et al., 2004).

Mais ainda, doentes que tenham PHDA e os que possuem lesões no CPF, distraem-se facilmente e são desorganizados, levando a impulsividade e dificuldade no controlo do comportamento, especialmente quando as lesões são no hemisfério direito do CPF. Quanto ao hemisfério esquerdo, este está associado a um défice de atenção dividida, ou seja, capacidade de concentração em várias atividades ao mesmo tempo e a um défice de atenção focada, isto é, capacidade de resposta a um estímulo específico (Godefroy et al., 1996). Contudo, lesões no CPF não implicam um diagnóstico de PHDA, sendo um problema que afeta variadas partes do cérebro. Através do tratamento farmacológico de otimização de catecolaminas, percebe-se que o problema é bem mais dependente da otimização da neurotransmissão catecolaminérgica (Avis et al., 2008).

4.3 CEREBELO

Tradicionalmente, é dito que a principal função do cerebelo é garantir o equilíbrio e o controlo motor, no entanto, novos estudos indicam que o cerebelo possui múltiplas funções, incluindo regulação emocional, que permitem inibir tomadas de decisão impulsivas, a atenção e a memória de trabalho (Schmahmann et al., 2007). Tem sido sugerido que anormalidades

motoras, cognitivas e emocionais podem ser resultado de lesões em partes do cerebelo que se projetam para outras áreas motoras encefálicas: o CPF e o sistema límbico. Alguns sugerem ainda, que o papel do cerebelo no funcionamento cognitivo é igualmente relevante ao controlar atividades motoras intencionais. Existem assim evidências de que o cerebelo pode estar relacionado com um leque de anormalidades cognitivas e manifestações psicopatológicas (Marien et al., 2010), estando relatado uma associação entre anomalias estruturais e funcionais do cerebelo com distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia, depressão e PHDA (Tomasi et al., 2012).

Num estudo acerca do papel do cerebelo em doentes com PHDA, foram encontradas anomalias volumétricas com a redução do tamanho do cérebro e cerebelo nomeadamente no vérmis (lobo VIII-X), e no lobo (VI, VII) (Bussing et al., 2002) que posteriormente aumentou com a idade. Ivanov et al. em 2014, verificaram que doentes submetidos ao tratamento com psicostimulantes possuíam um volume cerebelar em geral maior do que doentes com PHDA não tratados. Esta diferença entre doentes tratados e não tratados, pode refletir mecanismos farmacológicos subjacentes ao tratamento com psicostimulantes.

Em suma, o volume cerebelar reduzido é um tema prevalente em estudos que investigam anomalias do cerebelo na PHDA. No entanto, até ao momento, estes estudos apenas investigaram e estudaram os doentes após o diagnóstico de PHDA. Tal significa que não é possível determinar se as anomalias no cerebelo já estariam presentes desde o nascimento ou se apenas se desenvolveram no crescimento e de que forma afetam a etiologia da patologia.

4.4 CORPO ESTRIADO

Os núcleos da base do cérebro funcionam em conjunto com o córtex cerebral, o tálamo e o tronco cerebral de modo a adaptar e executar comportamentos planeados e motivados que requerem auxílio de circuitos motores, cognitivos e límbicos (Haber, 2016).

Embora a função dos núcleos da base no controlo do movimento seja clara, o conceito de função dos gânglios da base mudou drasticamente nos últimos anos, para um conjunto de funções mais complexo que medeia todo o conjunto de comportamentos direcionados a um objetivo. A função nos comportamentos cognitivos e emocionais é agora tão aceite quanto a função no controlo motor (Haber, 2016).

O foco está assim no corpo estriado, pois é a estrutura principal de entrada dos gânglios da base e dada a natureza de integração deste sistema na realização de ações direcionadas a objetivos (Haber, 2016).

O corpo estriado é composto pelo estriado dorsal (núcleo caudado, *putamen* e globo pálido) e estriado ventral (*nucleo accumbens* e tubérculo olfativo). No geral, estas regiões ventrais dos gânglios da base são importantes no desenvolvimento de comportamentos de dependência e formação de hábitos. As regiões mais centrais estão envolvidas em funções cognitivas como aprendizagem e memória de trabalho (Koob, 1999). É importante realçar que doenças que afetem os gânglios da base estão ligadas a problemas psiquiátricos. Os circuitos dos gânglios da base e o CPF funcionam juntos na aprendizagem de comportamentos ideais e na execução de comportamentos direcionados a objetivos. Isto implica assim comportamentos que levam a execução até um objetivo, como emoções e motivação (Haber, 2016).

As células da substância nigra do mesencéfalo são responsáveis pela produção e a libertação de dopamina no corpo estriado. A dopamina desempenha várias funções no cérebro, como a modulação do comportamento, motivação, atenção, humor, memória de trabalho e aprendizagem (Wang et al., 2004). Assim, as conexões que o corpo estriado tem com as outras partes do cérebro, nomeadamente o CPF, constituem uma fonte de sinapses dopaminérgicas que estão implicadas na PHDA (Dougherty et al., 1999).

A maioria de estudos com auxílio de neuroimagem em crianças em idade escolar com PHDA, e com início precoce dos sintomas, apresentaram reduções no núcleo caudado, globo pálido e tálamo em relação a crianças com um desenvolvimento típico (Rosch et al., 2018).

4.5 LOBO PARIETAL INFERIOR

O lobo parietal inferior está subjacente a vários procedimentos mentais, desde a atenção básica, linguagem e cognição social que caracterizam as interações sociais (Numssen et al., 2021).

Num estudo realizado por Makris et al., em 2007, foi mostrado que em doentes com PHDA, nomeadamente adultos, apresentavam uma rede cortical muito mais fina que envolve o lobo parietal inferior e o córtex cingulado anterior.

4.6 CÓRTEX CINGULADO ANTERIOR

O córtex cingulado anterior está relacionado com o controlo adaptativo de funções cognitivas e com a expressão das nossas emoções por gestos e tem um papel importante na resolução de conflitos mentais (Del Campo et al., 2011).

Em doentes com PHDA observa-se um menor funcionamento do córtex cingulado anterior, levando a uma falta de controlo das funções acima mencionadas. Para além disto, também estudos de neuroimagem mostraram uma diminuição de volume do córtex cingulado anterior bem como uma diminuição da sua espessura (Makris et al., 2007).

4.7 BASES NEUROQUÍMICAS DA PHDA

A dopamina e a noradrenalina possuem grande influência sobre os circuitos fronto estriado cerebelares, que conectam o lobo frontal e o corpo estriado, de modo a mediar funções cognitivas, motoras e comportamentais através de *inputs* de neurotransmissores. Estas catecolaminas desempenham importante papel nas funções executivas e cognitivas, descritas como prejudicadas na PHDA, hipotecado através do tratamento farmacológico (metilfenidato, anfetaminas e atomoxetina) desta patologia, que tem como objetivo aumentar os níveis destas catecolaminas no cérebro (Del Campo et al., 2011).

Na PHDA existe uma disfunção dopaminérgica no cérebro, particularmente nas vias mesocortical, mesolímbica e nigroestriatal. A disfunção nestas vias resulta num prejuízo de funções cognitivas. Disfunção na via dopaminérgica mesocortical resulta num défice cognitivo, e na via mesolímbica resulta num défice motivacional e de recompensa. A disfunção na via dopaminérgica nigroestriatal que conecta a substância nigra do mesencéfalo ao corpo estriado, resulta numa disfunção no controlo de movimentos voluntários (Del Campo et al., 2011).

A libertação de catecolaminas no CPF, como noradrenalina (NA) e dopamina (DA), está relacionada com o seu estado de excitação. As situações de baixa excitação estão associadas um nível mais baixo de libertação de catecolaminas. Em contraste, em situações de interesse pessoal, há uma libertação moderada de NA e DA para estímulos relevantes, e sob situações de stress, há grande libertação de catecolaminas no CPF. Assim, o nível e o tempo de libertação de catecolaminas no CPF, podem coordenar o seu estado de excitação e as suas funções (Aston-Jones et al., 2000). Os efeitos da NA e DA na excitação, humor e comportamento são mediados através de interações com vários recetores.

A DA atua na família dos recetores dopaminérgicos D1 (D1- e D5) e D2 (D2-, D3-, e D4-), sendo que estes recetores têm diferentes localizações no CPF. As ações mais proeminentes no CPF por parte da DA, acontecem nos recetores D1 do CPF mediando efeitos excitatórios (Wang et al., 2004).

Quanto à NA, esta atua principalmente nos recetores $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - e β adrenérgicos, tendo maior afinidade para os $\alpha 2$, que são na sua maioria pós-sinápticos. Observou-se, em modelos animais, que a NA se liga predominantemente aos recetores $\alpha 2$ adrenérgicos em momentos de alerta e interesse, enquanto a sua ação nos recetores $\alpha 1$ e β adrenérgicos se observa mais em situações de stress (Ramos B et al., 2005). Nos recetores $\alpha 2$, o subtipo $\alpha 2A$ é o mais comum no CPF e encontra-se tanto pré-sinápticamente nos terminais axonais noradrenérgicos, como pós-sinápticamente nas espinhas dendríticas das células piramidais que recebem *inputs* da rede neuronal (Wang et al., 2007).

A eficácia da conectividade da rede neuronal do CPF depende assim da estimulação noradrenérgica dos recetores $\alpha 2A$ nas espinhas dendríticas das células piramidais do CPF. Estes recetores $\alpha 2A$ adrenérgicos localizam-se perto dos canais de iões que controlam o impacto dos *inputs* sinápticos. Quando não existe estimulação dos recetores $\alpha 2A$, os níveis de monofosfato cíclico de adenosina são elevados e os canais de potássio abrem hiperpolarizando as células que se tornam refratárias aos *inputs* sinápticos, que são desviados e as informações recebidas acabam por se perder, enfraquecendo a conexão sináptica. Em alternativa, a estimulação noradrenérgica dos recetores $\alpha 2A$ inicia uma via de sinalização que fecha os canais de potássio, despolarizando as células fortalecendo a neurotransmissão, permitindo que o CPF regule a atenção, comportamento e emoções de maneira mais eficaz (Wang et al., 2007). Atividade diminuída da dopamina β -hidroxilase, enzima que sintetiza a NA a partir da DA, está associada à falta de atenção, pobre execução de tarefas e impulsividade, demonstrando que NA endógena é bastante importante para uma regulação adequada do CPF (Greene et al., 2009).

No CPF, a DA desempenha uma função complementar à NA, diminuindo a atividade neuronal do CPF em resposta a estímulos irrelevantes (Vijayraghavan et al., 2007). A estimulação dos recetores D1, que são recetores metabotrópicos adenilciclase positivos, abre canais de iões de potássio num conjunto de espinhas dendríticas que recebem *inputs* irrelevantes para a memória e foco da atenção. A abertura destes canais, enfraquece as conexões irrelevantes da rede neuronal, reduzindo *inputs* aleatórios acabando por aumentar

a eficiência das funções do CPF. No entanto, diminuir excessivamente estas conexões, pode ser prejudicial em situações de atenção ampla ou criatividade. Nestes casos, um alcance mais amplo de inputs sinápticos pode ser útil. Para além disto, uma estimulação exagerada dos recetores D1, por exemplo numa situação de stress, pode levar à desconexão de todos os inputs da rede neuronal e as células pararem a transmissão de sinais. Por conseguinte, os neurónios do CPF requerem quantidades otimizadas e específicas de DA, de modo a garantir um funcionamento eficaz (Brennan & Arnsten, 2009).

As atuais hipóteses na fisiopatologia da PHDA sugerem que a diminuição da atenção, a hiperatividade e as funções cognitivas prejudicadas observadas nestes doentes, ocorrem devido a uma redução dos níveis de DA, por aumento da sua recaptção neuronal, que efetivamente resulta numa diminuição dos níveis de dopamina no espaço extracelular, o que está de acordo com o mecanismo de ação e eficácia terapêutica dos fármacos utilizados na terapêutica da PHDA (metilfenidato e anfetaminas) (Volkow et al., 2005).

A NA também demonstra ter um papel fundamental na fisiopatologia da PHDA. Uma das razões passa por a NA estar intrinsecamente ligada à DA por meio da via de síntese; a DA é hidroxilada pela enzima dopamina beta hidroxilase a NA, o que está também de acordo com o mecanismo de ação da atomoxetina (Natalia del Campo et al., 2011).

Em suma (Ver Figura 9) (Faraone et al., 2015):

- a) As regiões corticais do cérebro têm um papel na PHDA. O córtex pré-frontal dorsolateral está relacionado com a memória de trabalho. O córtex pré-frontal ventromedial está relacionado com a tomada de decisões complexas e planeamento. O córtex parietal está relacionado com a orientação da atenção.
- b) A PHDA está relacionada com estruturas subcorticais do cérebro. O córtex cingulado anterior e o córtex cingulado ventral anterior facilitam componentes cognitivas no controlo executivo. Juntamente com os gânglios da base, são formados os circuitos frontoestriatais. Estudos de imagens neuronais mostram anormalidades estruturais e funcionais em todas estas estruturas em doentes com PHDA, que se estendem até ao cerebelo e às amígdalas cerebelosas.
- c) Circuitos de neurotransmissores no cérebro também estão envolvidos na PHDA. O sistema dopaminérgico tem uma função importante no planeamento, início e ativação motora; reação a novidades e processamento de recompensas. O sistema

noradrenérgico influencia a excitação, preparação cognitiva a estímulos repentinos e processos cognitivos dependentes do humor.

- d)** As redes neuronais de controlo executivo estão afetadas na PHDA. As redes corticocerebelares coordenam o controlo executivo, ou seja, o planeamento, comportamentos direcionados a certo objetivo, controlo de inibição, memória de trabalho e adaptações flexíveis ao contexto de cada pessoa. Estas redes estão subativadas e têm menor conectividade funcional em doentes com PHDA em comparação com grupos controlo.
- e)** O córtex pré-frontal ventromedial, o córtex orbitofrontal e o corpo estriado estão no centro das redes cerebrais que respondem às antecipações e às reações às recompensas. Outras estruturas envolvidas são o tálamo, a amígdala cerebelar, e os neurónios dopaminérgicos da substância nigra, que interagem de forma complexa. As respostas comportamentais e neuronais às recompensas são anormais na PHDA.
- f)** As redes neuronais de alerta estão também prejudicadas na PHDA. As áreas corticofrontais e parietais interagem intensamente nestas redes que servem como suporte à atenção de cada indivíduo, que no caso destes doentes está mais fraca em relação à população no geral.
- g)** As redes neuronais resultam duma interação entre diferentes regiões do cérebro (córtex pré-frontal medial, córtex cingulado posterior, córtex parietal lateral e lobo temporal) e possuem uma conectividade atípica em doentes com PHDA, que pode estar associada à inatenção dos mesmos.

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

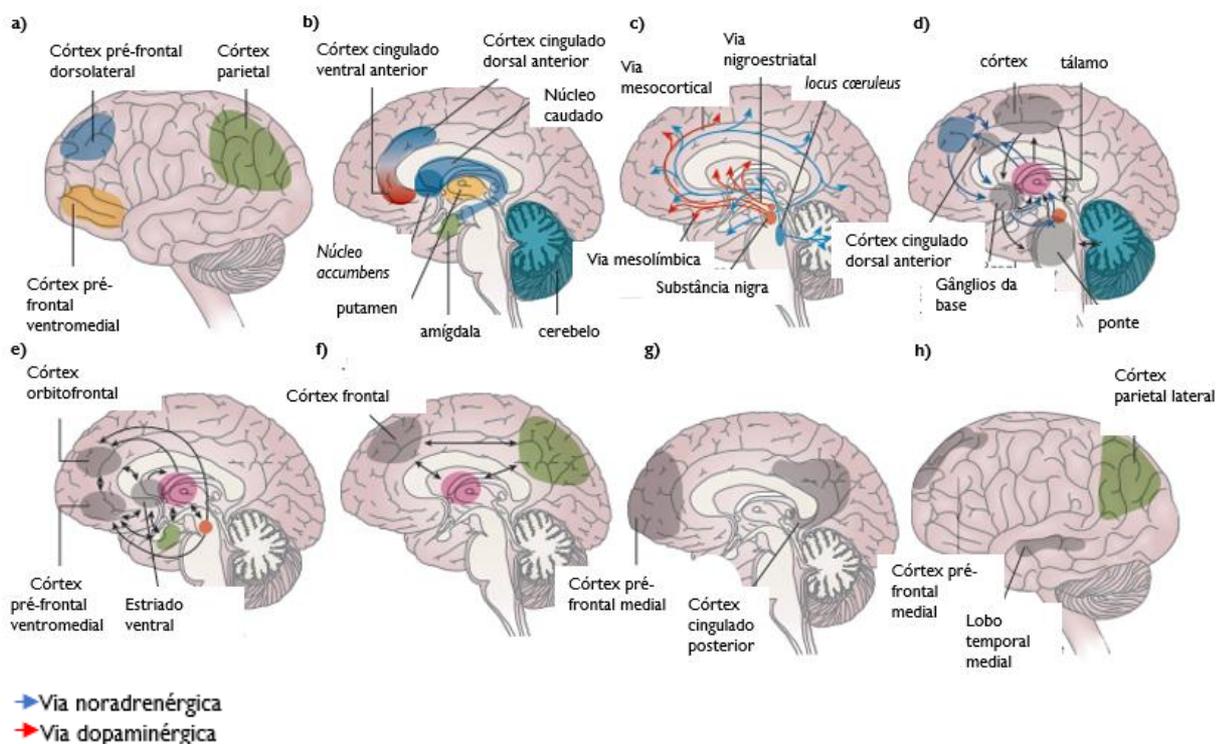


Figura 9. Mecanismos cerebrais associados à PHDA. Adaptado de Faraone et al., 2015.

4.8 BASES GENÉTICAS

A PHDA é uma perturbação recorrente em famílias onde já existam casos da mesma, com um risco superior de 5 a 10 vezes mais em relação à população no geral (Biederman, 1992).

Assim os genes têm influência no início, durante e na remissão da doença, presumivelmente por bases neurológicas associadas. As duas vertentes da PHDA – inatenção e hiperatividade/impulsividade – são domínios distintos da psicopatologia, contudo têm uma correlação genética de 0,6. (Faraone et al., 2015).

Os estudos *Genome-Wide Association Studies* (GWAs), que analisaram variações genéticas em todo o genoma humano com o objetivo de detetar variantes associadas a doenças, aproximadamente 40% da heritabilidade da PHDA está associada a variações genéticas. A perturbação está bem estabelecida como uma perturbação poligénica, ou seja, existem diferentes genes associados aos diferentes domínios e vertentes características do seu fenótipo. Apesar de os GWAs não terem encontrado genes específicos para a PHDA, a sua farmacologia e respetiva melhoria sintomatológica associa alguns mecanismos dos

psicostimulantes a genes específicos, principalmente genes que codificam transportadores das catecolaminas dopamina e noradrenalina (Bralten et al., 2013).

Assim, é importante salientar o impacto dos polimorfismos genéticos na fisiopatologia da PHDA e na suscetibilidade de um indivíduo desenvolver ou não a patologia.

Na meta-análise de Gizer et al. (2009), 8 variantes de ADN mostraram associação significativa com a PHDA. Estas implicam 6 genes: o gene do transportador de serotonina (5HTT), o gene do transportador de dopamina (DAT1), o gene do receptor D4 da dopamina (DRD4), o gene do receptor 1B de serotonina (5HTR1B), o gene do receptor D5 da dopamina (DRD5) e o gene que codifica uma proteína reguladora da vesícula sináptica conhecida como SNAP25.

Vários estudos examinaram o gene que codifica os transportadores de dopamina (SLC6A3) e identificaram alguns polimorfismos: esta variante produz 2 alelos comuns com 9 e 10 repetições (9R e 10R); o alelo 10R está associado à PHDA em crianças e o 9R à PHDA em adultos (Faraone et al., 2018). Uma meta-análise mostrou que o alelo 9R está associado a um aumento de atividade dos transportadores de dopamina (Faraone et al., 2014).

Estes polimorfismos podem causar distúrbios na função ou expressão dos transportadores, que são responsáveis pelos níveis de dopamina no espaço extracelular (Faraone et al., 2018). A consequência de um aumento dos transportadores de dopamina, resulta em níveis mais baixos da mesma na fenda sináptica, uma das grandes características neurobiológicas da perturbação.

4.8.1 FATORES AMBIENTAIS DE RISCO

Em adição à forte predisposição genética, fatores ambientais podem ter uma influência de 10-40%. Estilo de vida aquando da gravidez, como stress, consumo de álcool, consumo de tabaco e consumo de drogas podem representar fatores ambientais de risco para a PHDA na descendência. Contudo, os mecanismos através dos quais estes fatores podem influenciar a existência ou não da PHDA, ainda não estão inteiramente percebidos (Skoglund et al., 2014).

Alguns estudos mostraram que a exposição pré-natal ao tabaco na gravidez está associada a baixo peso na criança quando nasce e a nascimentos prematuros. E sugerem ainda, mecanismos biológicos plausíveis que podem influenciar o desenvolvimento cerebral, incluindo efeitos prejudiciais na neurotransmissão, diferenciação neuronal e migração neuronal (Dwyer,

et al., 2009). Contudo, existem opiniões divergentes quanto à real causalidade entre a exposição pré-natal ao tabaco e a PHDA, devido à dificuldade em medir alguns vieses familiares que podem ter maior influência, indicando que esta exposição em vez de ser uma das principais causas, pode ser um fator de risco na predisposição genética da PHDA (Skoglund et al., 2014) (Ver Figura 10)

Riscos pré-natais relacionados com a maternidade	Consumo de álcool na gravidez Consumo de tabaco na gravidez Uso de drogas na gravidez Stress maternal na gravidez
Complicações na gravidez e no nascimento	Obesidade na gravidez Nascimentos prematuros Baixo peso de nascença
Fatores externos	Infeções Exposição a toxinas como p.e PCBs Fatores de nutrição Adversidades psicossociais

Figura 10. Fatores ambientais alegadamente associados à PHDA. Adaptado de Thapar et al., 2012.

As relações familiares, particularmente as práticas parentais negativas, são reconhecidas por estarem associadas a alguns tipos de psicopatologias. As famílias em que no seu meio existem crianças com PHDA, sugerem, para além das más práticas parentais, bastantes conflitos e discussões familiares. Contudo, permanece inconclusivo se algumas condições específicas familiares, como comportamentos hostis por parte dos pais para com os filhos, têm risco ou pioram o quadro da PHDA, pois existem explicações alternativas que podem explicar esta associação de fatores. Em primeiro lugar, a associação entre a PHDA em crianças e relações familiares, pode ser explicada pela transmissão genética, de pais para filhos. Em segundo lugar, esta associação, pode-se dever ao facto de os sintomas apresentados pelas crianças dificultarem as relações familiares e as suas interações, ao invés do inverso (Harold, et al., 2013). Em conclusão, os autores admitiram que é bastante difícil separar de forma eficaz a influência genética das relações filhos-pais, contudo está bem estabelecido que as relações familiares e a influência genética têm muito impacto no rumo que a PHDA poderá ter nos doentes (Greven et al., 2011).

Existem outros fatores ambientais de risco que podem influenciar o aparecimento da PHDA. Não existem evidências de que a dieta aumente o risco para o aparecimento de PHDA,

contudo, a exposição a algumas substâncias no dia-a-dia, como chumbo, fumo de cigarros, álcool e PCBs (policlorobifenilos) demonstraram aumentar o risco em alguns estudos, principalmente na fase fetal do doente. Complicações na gravidez e nos partos que levem à hipoxia do feto (baixa concentração de oxigênio) e baixo peso no nascimento, estão associadas também a um risco de aparecimento de PHDA. Estes riscos ambientais ao terem influência logo a partir do início do desenvolvimento, reforçam a ideia de que a perturbação é uma condição do neurodesenvolvimento das crianças (Banerjee et al., 2007) (Ver Figura 10).

Tal como os riscos genéticos, os riscos ambientais podem ter pouco efeito em alguns casos, e em outros muitos efeitos. Além disso, muitos dos fatores apresentados anteriormente, não são exclusivos na PHDA e muitas das vezes estão associados a outro tipo de perturbações psiquiátricas (Faraone et al., 2015).

Adicionalmente a estes riscos ambientais, a alta heritabilidade da doença de pais para filhos sugere que as interações ambiente-gene podem ser os principais mecanismos na predisposição da PHDA (Van der Meer et al., 2014).

Outra abordagem para identificar fatores ambientais, é através da investigação de mudanças epigenéticas, ou seja, estudar de que maneira o ambiente ou comportamentos podem afetar os genes. Estas mudanças são reversíveis pois não modificam sequências de ADN, contudo podem alterar a expressão dos genes e podem-se tornar alterações a longo prazo no fenótipo dos doentes. Contudo, como as mudanças epigenéticas são bastante específicas de acordo com o tecido/órgão que está a ser estudado, são difíceis de aplicar na investigação no estudo da PHDA, devido ao limitado acesso a tecidos cerebrais. A identificação de genes que demonstrem ser alvo de alterações epigenéticas relacionadas com a PHDA, pode no futuro fornecer novos *insights* sobre os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da perturbação (Jonathan et al., 2008).

Apesar de não existir nenhuma sequência de eventos que descrevam o rumo da PHDA do útero até à idade adulta, existem características fisiopatológicas e fatores etiológicos que têm influência no aparecimento, persistência ou remissão da perturbação e no impacto da mesma na qualidade de vida.

Todas estas teorias de neuroimagem, neurocognitivas e genéticas, têm suporte em estudos etiológicos, que indicam que a PHDA surge a partir de uma imensidão de fatores. Cada um dos fatores apresentados tem pequeno valor no aparecimento da PHDA e, na maior parte dos casos, nenhum fator individualmente tem a capacidade de causar um quadro de

diagnóstico da perturbação. Estas causas multifatoriais provocam a heterogeneidade fisiopatológica, neurocognitiva e de anormalidades funcionais e estruturais da PHDA (Faraone et al., 2015, Kuntsi et al., 2014).

5. COMORBILIDADES EM DOENTES COM PHDA

5.1. COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA

Quando o quadro de diagnóstico apresentado reflete apenas a PHDA, o tratamento geralmente é direto e fica bastante mais facilitado. No entanto, no geral, doentes com PHDA apresentam comorbilidades psiquiátricas que causam um maior prejuízo no desenvolvimento e dificulta mais o tratamento individual de cada doente. As 5 condições que apresentam mais comorbilidade com a PHDA são: Perturbação Desafiante de Oposição (PDO), Perturbação de Conduta (PD), Perturbação Depressiva Major (PDM), Perturbações de Ansiedade (PA), Perturbação Bipolar (PB), Perturbações no Espetro de Autismo (PEA) e Perturbações de Tiques (PT) (Pliszka, 2003).

5.1.1 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DESAFIANTE DE OPOSIÇÃO

A perturbação desafiante de oposição designa-se por um comportamento padrão de humor raivoso e irritável, muito argumentativo e desafiador, e ainda com uma vertente de desejo de vingança, na maior parte das vezes para com as figuras de autoridade presentes na vida destes doentes (professores, pais, etc.). Esta perturbação está muitas vezes em comorbilidade com a PHDA. A prevalência de doentes com PDO é muito mais elevada, em amostras de doentes com PHDA, e isto pode ser resultado de fatores de risco temperamentais (educação, ambiente social, características dos doentes, etc.) (DSM-5).

De modo a fazer o diagnóstico adicional com a mesma, é importante determinar que as falhas que os doentes apresentam em se conformarem perante solicitações impostas por qualquer tipo de autoridade (professores, pais etc.), não ocorrem apenas em situações em que é imposto um esforço e uma atenção contínua, e que exijam que o doente tenha de estar quieto no seu lugar (DSM-5).

A associação entre as duas perturbações tem permanecido bastante indefinida, mas estima-se que até 60% dos doentes com PHDA possam apresentar PDO (Noordermeer et al., 2017).

5.1.2 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DE CONDUTA

A perturbação de conduta designa-se como um comportamento padrão repetitivo e persistente, no qual os direitos básicos das outras pessoas, ou principais normas sociais são violadas pelos doentes. É composto por várias vertentes de sintomas, entre os quais: agressão a outras pessoas ou animais; destruição de propriedades com intenção de causar danos; fraudes ou roubos; e sérias violações de regras (DSM-5).

Estima-se que a presença de PD e PHDA, em simultâneo, ronde os 30-50% de todos os doentes (Gnanavel et al., 2019).

5.1.3 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR

A perturbação depressiva major (PDM) designa-se por duas vertentes, uma em que está presente um humor depressivo e noutra uma perda de prazer e interesse (anedonia). É diagnosticada através da observação de vários sintomas de acordo com os critérios de diagnóstico, entre os quais: o humor depressivo (sensação de tristeza, vazio, sem esperanças), perda ou ganho de peso significativa, insónia ou hipersónia excessiva, agitação ou retardação psicomotora, fadiga e perda de energia, sentimentos excessivos de culpa própria, dificuldade de concentração e pensamentos recorrentes sobre a morte (DSM-5).

A inatenção e a baixa tolerância à frustração podem estar presentes tanto na PDM como na PHDA. Se os critérios de diagnóstico estiverem presentes em ambas as perturbações, a PHDA pode ser diagnosticada em adição com perturbações de humor, contudo os médicos devem ter cautela ao não sobre diagnosticar a PDM em crianças com PHDA, onde a alteração do humor é caracterizada maioritariamente como irritabilidade ao invés de tristeza e perda de interesse (DSM-5).

Estima-se que 18,6% dos adultos com PHDA, tenha PDM em comorbilidade (McIntosh et al., 2009)

5.1.4 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES DE ANSIEDADE

As perturbações de ansiedade apresentam várias tipologias. Contudo todos os subtipos existentes de perturbações de ansiedade compartilham as características de medo e ansiedade excessiva. O medo é a resposta emocional a ameaças iminentes reais ou expectáveis, enquanto a ansiedade é a antecipação a esses medos ou ameaças futuras. Como resultado surgem os ataques de pânico, como respostas particulares a medos e ansiedade. Estes ataques não são exclusivos das perturbações de ansiedade, mas também são observados noutras perturbações mentais (DSM-5).

Estima-se que a PHDA possa estar em simultâneo com perturbações de ansiedade, num valor a rondar os 25% (D'Agati et al., 2019).

5.1.5 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES BIPOLARES

As perturbações bipolares têm como principal designação, serem perturbações mentais que causam extremas variações de humor, que incluem fases maníacas e fases depressivas. Estas perturbações podem ser confundidas com a PHDA, principalmente em crianças e adolescentes, com vários sintomas a serem observados em ambas as perturbações, como discurso rápido, pensamentos descontrolados, inatenção, e menor “necessidade” de dormir. A possível contagem dupla de ambos os sintomas nas duas perturbações pode ser evitada, se os médicos conseguirem separar os episódios e fazer um diagnóstico mais correto (DSM-5).

Estima-se que 7,95% dos adultos que apresentem PHDA, tenham em comorbilidade uma perturbação bipolar (Schiweck et al., 2021)

5.1.6 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES NO ESPETRO DE AUTISMO

Os principais aspetos das perturbações no espectro de autismo prendem-se principalmente por prejuízos persistentes na comunicação e na interação social, comportamentos restritos e repetitivos e interesses e atividades repetitivas. Têm início na infância e limitam e prejudicam o funcionamento pessoal no dia a dia (DSM-5).

Anormalidades na atenção são comuns em doentes com perturbações no espectro de autismo, tal como a vertente de hiperatividade. O diagnóstico de PHDA deve ser considerado em relação a este tipo de perturbações, quando as dificuldades na atenção e problemas de hiperatividade excedem o que é normalmente observável em indivíduos de acordo com a idade apresentada (DSM-5).

De acordo com a literatura científica, 50% a 70% apresentam comorbilidade com PHDA (Hours et al., 2022).

5.1.7 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – PERTURBAÇÕES DE TIQUES

Um tique é um movimento rápido, repentino, recorrente, não rítmico, que pode ser motor ou vocal. São perturbações que se dividem em vários subtipos, no entanto, caracterizam-se pela presença de tiques motores ou vocais, de acordo com a sua duração, a idade em que começaram, e onde não exista uma perturbação que explique melhor a sua presença. Normalmente, os tiques repetem-se de maneira característica e são geralmente feitos de maneira involuntária, contudo podem ser suprimidos voluntariamente durante períodos de tempo variáveis (DSM-5).

Doentes com PHDA podem demonstrar os seus sintomas através da comorbilidade das perturbações de tiques. Contudo também é posta em causa a hipótese, de a medicação com psicostimulante poder exacerbar os tiques e confundir esta comorbilidade. Estima-se que 7,95% dos doentes com PHDA, possuem um tipo de perturbação de tiques (Schiweck et al., 2021)

5.2 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA

A PHDA está fortemente associada a outras comorbilidades psiquiátricas. Contudo, atualmente, existe uma nova área de pesquisa na PHDA em que são analisados que tipos de problemas médicos não psiquiátricos são mais comuns em doentes com PHDA, em relação aos que não possuem a perturbação. É de salientar, que as seguintes condições apresentadas, não são observadas em todos os doentes, mas têm ganho bastante notoriedade nos últimos tempos (Faraone et al., 2021)

5.2.1 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – OBESIDADE

Nas últimas décadas têm surgido associações entre a presença de PHDA com obesidade e excesso de peso. Várias revisões da literatura e meta-análises já foram realizadas, de modo a explorar a hipótese desta associação (Nigget al., 2015).

A desregulação dos níveis de dopamina, associada à fisiopatologia da perturbação, pode mediar o consumo excessivo de alimentos altamente calóricos e com baixo teor de nutrientes, tal como a vertente da impulsividade associada à doença, em que os doentes podem consumir este tipo de alimentos “sem pensar duas vezes”. Comportamentos de compulsão alimentar, que não são moderados devido a esta impulsividade podem compensar a desregulação dopaminérgica. Estas hipóteses são apoiadas pela eficácia dos psicostimulantes, que são reconhecidos por diminuir sintomas impulsivos e ter como efeito adverso uma diminuição do apetite. Doentes que tomam esta medicação estão associados a índices de massa corporal (IMC) mais baixo no início da puberdade, refletindo o efeito supressor de apetite desta classe medicamentosa (Nigg, et al., 2015).

Por outro lado, a vertente da inatenção, também pode desempenhar um papel na relação de PHDA-obesidade, diminuindo a recetividade de um doente a sinais de saciedade ou na contribuição para a dificuldade de planeamento de horários onde se incluem as horas das refeições e hábitos alimentares distorcidos (Nigget al., 2015)

Relativamente a familiares de grau próximo, irmãos, primos, etc., um estudo sueco que envolveu quase 3 milhões de pessoas apresentou um risco de 3:1 mais elevado de doentes com PHDA apresentarem obesidade, em relação aos familiares que não têm a perturbação. As evidências deste estudo prendem-se sobretudo com fatores genéticos hereditários (Chen et al., 2018).

Posto estes fatores e hipóteses, Nigg et al., realizaram uma grande meta-análise de modo a avaliar esta associação e concluíram que crianças e adolescentes com PHDA e não medicados possuem um risco de mais 20% de terem peso a mais ou serem obesas e em adultos não medicados existe o mesmo risco, mas num valor mais elevado de 50%.

5.2.2 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – ASMA E ALERGIAS

Está estabelecida uma relação entre PHDA e asma e alergias. A associação entre estas duas condições não é conhecida, no entanto as investigações sugerem riscos ambientais combinados com riscos genéticos como a maior contribuição para o aparecimento de ambos. Numa meta-análise que envolveu mais de cinquenta mil participantes, chegou-se à conclusão de que pessoas com PHDA, têm um risco maior de 30% de terem asma e um risco de 50% de terem rinite alérgica (van der Schans et al., 2017).

5.2.3 COMORBILIDADES NÃO PSIQUIÁTRICAS EM DOENTES COM PHDA – DIABETES MELLITUS

A presença de diabetes mellitus durante a gravidez, é conhecida por ter diversos efeitos adversos nos filhos, e tem mostrado impacto negativo no neurodesenvolvimento dos fetos. Contudo a investigação sobre a associação da diabetes mellitus à PHDA tem mostrado resultados inconsistentes. Adicionalmente, numa meta-análise que envolveu um universo com mais de 5 milhões de pessoas, mostrou um pequeno risco da presença de PHDA nas crianças com mães que tinham diabetes mellitus tipo 1 e 2, e nos pais que tinham diabetes mellitus tipo 1 (Zeng, et al., 2019).

6. FARMACOLOGIA DA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO

A fisiopatologia do PHDA, apesar de continuar incerta, sugere bases dopaminérgicas e noradrenérgicas subjacentes, pelo facto do mecanismo de ação da medicação prescrita envolver inibidores da recaptção de DA e NA (Brown, Samuel & Patel, 2018).

As atuais *guidelines* clínicas recomendam uma abordagem individualizada do tratamento. Os principais tratamentos da PHDA estão divididos em tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico, este último incluindo aconselhamento, estratégias de modificação de comportamentos e de ambiente e deve ter em conta a idade, a gravidade dos sintomas e as necessidades individuais do doente. Praticamente todos os tratamentos mostraram ser eficazes, contudo, a conjugação de vários mostrou ser ainda mais eficaz (Wolraich et al 2011). As terapias farmacológicas são uteis a gerir alguns dos principais

sintomas da PHDA, como distração e comportamento impulsivo e ajudam a melhorar atividades do dia a dia nas quais os doentes possam ter dificuldades, levando a um melhor desempenho pessoal a todos os níveis. Os grupos farmacológicos usados podem ser divididos em duas grandes classes, estimulantes e não-estimulantes do SNC (Jain et al., 2016).

6.1 PSICOSTIMULANTES – METILFENIDATO E ANFETAMINAS

Os estimulantes do SNC (Sistema Nervoso Central) são geralmente a primeira linha de tratamento e provocam um aumento do estado excitatório no CPF. Especificamente, formulações que contêm metilfenidato e anfetamina, potenciam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica no CPF. O metilfenidato, que quimicamente deriva da feniletilamina e benzilpiperazina, exerce o seu efeito ao inibir os transportadores membranares de catecolaminas como a dopamina e a noradrenalina, DAT e NAT, inibindo a recaptção neuronal destes neurotransmissores; possui atividade intrínseca nos recetores de serotonina (ou 5-hidroxitriptamina, 5-HT) 5-HT_{1A} que presentes em neurónios dopaminérgicos funcionam como heterorreceptores somatodendríticos inibitórios e cuja ativação leva a dessensibilização, induzindo a libertação adicional de DA, ao aumentar a taxa de disparo desses neurónios; o metilfenidato é ainda responsável pela redistribuição dos transportadores vesiculares de monoaminas tipo 2 (*vesicular monoamine transporter 2*, VMAT2), que são responsáveis por transportar neurotransmissores do citoplasma para as vesículas sinápticas (Stahl et al., 2008). Mais ainda, as interações combinadas que o metilfenidato tem em ambos os transportadores, membranares e vesicular, reduzem a quantidade de dopamina que se acumula no citoplasma, evitando assim a formação de espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*, ROS) resultante da sua auto-oxidação ou da sua desaminação oxidativa apresentando indiretamente um efeito neuroprotector (Carvalho et al., 2012).

Quanto às anfetaminas, que têm a estrutura química básica da beta-feniletilamina, são inibidoras dos transportadores DAT, NAT e do transportador membranares da indolamina 5-HT, o SERT (*serotonin transporter*), pois as anfetaminas pelas suas semelhanças estruturais atuam como um substrato competitivo nos transportadores membranares destes neurotransmissores; são inibidoras dos VMAT2; e ainda inibidoras das isoformas da monoamina oxidase (MAO), enzima cuja função é a degradação de catecolaminas e indolaminas. Todos estes mecanismos têm como consequência o aumento dos níveis de DA, NA e 5-HT na fenda sináptica, pois para além da inibição da recaptção neuronal destes

neurotransmissores, as anfetaminas induzem a sua libertação pela conjugação de 2 mecanismos:

- as concentrações dos neurotransmissores no citoplasma são maiores devido à inibição competitiva dos VMAT2 pelas anfetaminas e/ou devido à disrupção do gradiente electroquímico de prótons necessário para o sequestro vesicular de monoaminas, conjugados com a inibição da MAO;
- os neurotransmissores saem do neurónio de acordo com o respetivo gradiente de concentração, levando o respetivo transportador membranar a funcionar de modo reverso.

Assim as anfetaminas provocam o aumento da libertação de dopamina que aumenta a resposta a estímulos ambientais, e aumentam a eficiência do CPF de modo a otimizar funções executivas e que necessitem de atenção (Jain et al., 2016). Possuem ainda um efeito periférico simpaticomimético ao estimular recetores β e α -adrenérgicos (Sowinski et al., 2014).

No caso da lisdexanfetamina, é um pró fármaco estimulante de libertação prolongada da dextroanfetamina (d-anfetamina) (Frampton, 2018). A lisdexanfetamina por si só, é inativa, e tem como estrutura química uma conjugação covalente da dextroanfetamina com o aminoácido L-lisina. Após a sua administração via oral, a lisdexanfetamina é convertida apenas a dextroanfetamina por clivagem da L-lisina (Dew et al., 2010). A substância ativa da formulação, é um estimulante do sistema nervoso central, através da inibição dos DAT, NAT e transportadores vesiculares de monoaminas tipo 2, regulando a recaptção e libertação de DA e NA na fenda sináptica (Ekstrand et al., 2019).

Recentemente, descobriu-se que a anfetamina também tem como alvo o “*trace amine-associated receptor 1*” (TAARI). O TAARI é um receptor acoplado à proteína G e é ativado por aminas endógenas como a tiramina, triptamina e octopamina, resultando numa regulação dos níveis de dopamina e numa moderação de resposta às anfetaminas e outros psicostimulantes, e tem sido sinalizado como um alvo bastante interessante na perturbação de compulsão alimentar, pois tem como efeito uma diminuição do apetite (Ward et al., 2017).

O metilfenidato e as anfetaminas têm isómeros *d* e *l*. O isómero *d* do metilfenidato é muito mais potente que o *l* nos transportadores de noradrenalina e de dopamina. O enantiómero *d* de metilfenidato está disponível em formulações de libertação imediata e libertação prolongada. De forma semelhante, o isómero *d* das anfetaminas é mais potente que o isómero *l* nos transportadores de dopamina, mas possuem os mesmos níveis de atividade

nos transportadores de noradrenalina (Stahl et al., 2008). Os medicamentos de libertação imediata têm um efeito mais rápido como o nome sugere. Ao entrarem no sistema, começam rapidamente a produzir o seu efeito atingindo o seu pico de concentração plasmática em relativamente pouco tempo, enquanto os de libertação prolongada permanecerem no organismo durante mais tempo e produzem um efeito mais constante. A evidência científica também mostrou que formulações de libertação prolongada estão associadas a uma maior adesão à terapêutica, enquanto os de libertação imediata permitem uma maior flexibilidade na posologia, isto é, na frequência de tomas e aumento ou diminuição das doses para controlo dos sintomas em situações agudas (Hodgkins et al., 2012),

Nas duas últimas décadas, houve um aumento na variabilidade de formulações de psicostimulantes, com diferentes farmacocinéticas para ajustar ao perfil do doente e às suas necessidades individuais, que devem ser sempre tidas em conta no momento da prescrição pelo médico (Steingard et al., 2019).

Os psicostimulantes estão associados a uma variedade de efeitos adversos, mas que são geralmente aceitáveis por serem leves ou temporários, sendo os mais comuns, perda de apetite, aumento da pressão arterial (que pode ser relevante para subgrupos de doentes que tenham doença cardíaca), dores de cabeça, irritabilidade e dores de estômago. Além disto, ainda é debatido de maneira controversa o risco de morte, tentativa de suicídio ou psicoses por uso de psicostimulantes, sendo improvável de acordo com vários estudos e vários autores, esta relação de causalidade (Graham et al., 2008).

6.2 NÃO ESTIMULANTES - ATOMOXETINA

No grupo farmacológico dos não psicostimulantes inclui-se a atomoxetina que se designa por um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina, levando ao aumento da concentração de noradrenalina e dopamina (devido à escassez de transportadores de dopamina, sendo os transportadores de noradrenalina responsáveis pela sua recaptção) no CPF. A atomoxetina não provoca um aumento destas catecolaminas no *núcleo accumbens*, não tendo por isso o perigo de potencial de abuso (Stahl, 2008). Em crianças e adolescentes que sejam tratados com atomoxetina, a resposta inicial poderá ser mais lenta do que aquela que seria se tratados com estimulantes; os sintomas da perturbação poderão responder no curso de várias semanas; e depois de se aumentar ao máximo a dose diária, a melhora dos sintomas pode continuar até 2 meses (Briars & Todd, 2016).

A atomoxetina está disponível em formulações por via oral (cápsulas e soluções orais), e é metabolizada pela enzima do citocromo P450, a CYP2D6. Isto deve ser levado em conta, pois alguns inibidores seletivos dos transportadores de serotonina podem aumentar a concentração sérica de atomoxetina ao inibir esta isoforma do citocromo (Eli Lilly and Company 2020).

Os efeitos adversos mais comuns da atomoxetina, são náuseas, vômitos, cansaço, perda de apetite, dores abdominais e sonolência, estando ainda estimado que 7% da população são pobres metabolizadores de atomoxetina, levando ao aumento de concentrações plasmáticas e maior duração da semivida e conseqüentemente a uma maior frequência de efeitos adversos (Eli Lilly and Company (2020).

6.3 COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA ENTRE ESTIMULANTES E NÃO ESTIMULANTES

Existem evidências científicas substanciais de que os psicoestimulantes reduzem os principais sintomas de PHDA em crianças e adultos. Uma meta-análise recente, com dados de mais de 10.000 crianças e adolescentes, revelou que além da redução dos principais sintomas de PHDA, também se observou melhoria na qualidade de vida, diminuição de internamentos, suicídios, consumo de drogas, criminalidade e lesões provocadas pelos próprios doentes sem intenção (Cortese, et al., 2018). As *guidelines* recomendam que doentes com PHDA devem ser avaliados periodicamente, incluindo a estipulação de intervalos sem toma de medicação de modo a avaliar a necessidade ou não de continuação do tratamento com estimulantes, com o objetivo de reduzir efeitos adversos, reduzir possíveis interações farmacológicas com outra medicação que o doente esteja a tomar e garantir que o organismo continua sensível aos efeitos do fármaco (Wolraich et al., 2019).

Quanto à atomoxetina, pertencente à classe dos não-estimulantes, apesar de estar comprovado ser eficaz em doentes com PHDA, em estudos “*head to head*” com estimulantes, foi menos eficaz (Cortese et al., 2018). Além de suavizar os principais sintomas da PHDA, também está associada a uma melhoria da qualidade de vida, contudo, segundo as *guidelines*, os não estimulantes (atomoxetina, guanficina etc..) são a segunda linha de tratamento, estando os estimulantes em primeiro lugar (Wolraich et al., 2019). Mesmo assim, existem benefícios e limitações da medicação não estimulante a considerar, nomeadamente o facto dos efeitos do

tratamento serem só observáveis passado algumas semanas após o início do mesmo, enquanto os efeitos da medicação estimulante têm um início mais rápido.

Dos potenciais benefícios em relação aos estimulantes, há a considerar a ausência de risco de abuso/vício e ser uma medicação que tem intervalos predefinidos ao longo do dia nas tomas, de modo a reduzir efeitos adversos (*Food and Drugs Administration, 2009*). Dados estes potenciais benefícios, os não estimulantes podem ser a primeira linha de tratamento em doentes que tenham problemas de adição, distúrbios de sono ou perturbações bipolares (Dittmann et al., 2011).

Em Portugal, o metilfenidato existe sob forma de libertação imediata e prolongada em diversas marcas no mercado. Quanto à lisdexanfetamina apenas existe sob a formulação de libertação prolongada, no nosso país. A atomoxetina tem uma formulação de libertação prolongada, contudo demora mais tempo para os seus efeitos serem observáveis como qualquer antidepressor. As formulações de acordo com as dosagens, as formulações e o número de unidades por embalagem, estão nas seguintes tabelas adaptadas de Brown et al (2018), e de acordo com o que está atualmente aprovado em Portugal, segundo o INFARMED.

Tabela 1. Metilfenidato em Portugal

Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagens	Unidades por embalagem
Metilfenidato	Cápsulas de libertação modificada	10,18,20, 27, 30,36, 40, 54 e 60 mg	30 e 50
Metilfenidato	Medicamentos de libertação imediata	5, 10, 20	30

Tabela 2. Atomoxetina em Portugal

Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Unidades por embalagem
Atomoxetina	Cápsulas de libertação prolongada	10, 18, 25, 40, 60, 80 mg	7 e 28
Atomoxetina	Solução oral	4mg/ml	100ml cada frasco

Tabela 3. Lisdexanfetamina em Portugal

Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Unidades por embalagem
Lisdexanfetamina	Cápsulas de libertação prolongada	30, 50 e 70 mg	30

6.4 FARMACOGENÓMICA NA PHDA

Apesar da maior parte dos doentes responder bem à medicação estimulante, existem casos onde não existe resposta ou tolerabilidade. Esta heterogeneidade na resposta individual de cada doente e efeitos adversos mais ou menos acentuados pode dever-se a fatores genéticos, desde polimorfismos nos genes que codificam os transportadores de catecolaminas e nos genes que codificam enzimas responsáveis pela metabolização da medicação. Estes polimorfismos podem provocar diferenças nas doses necessárias para obter efeito (Bruxel et al., 2014).

6.5 ESTRATÉGIAS NO TRATAMENTO

O fator decisivo para iniciar o tratamento farmacológico em crianças prende-se com a severidade dos sintomas, contudo fatores relacionados com o ambiente em que os doentes estão inseridos devem ser sempre levados em conta e ser uma decisão envolvendo os pais/responsáveis pela criança e a mesma (Dittmann et al., 2011).

O tratamento farmacológico deve ser sempre efetuado em conjunto com tratamento não farmacológico, sendo até aconselhado em crianças em idade pré-escolar a formação dos pais na gestão de comportamentos dos filhos, pelo facto do tratamento farmacológico não se mostrar tão eficaz nesta faixa etária (Greenhill et al., 2006).

Após a decisão de iniciar o tratamento farmacológico, deve ser selecionado um dos medicamentos indicados na PHDA e geralmente recomendam-se os estimulantes como primeira linha de tratamento e os não-estimulantes como segunda, podendo existir variações de acordo com países e *guidelines*. Fatores relevantes como, severidade de sintomas, presença de comorbilidades, períodos do dia em que é necessário a melhora de sintomas e preferências dos doentes devem ser tidos em conta (Faraone et al., 2015).

Ajustes de doses e mudanças de medicamentos deve ser uma regra e não como uma exceção. Isto pode dever-se a mudanças na sintomatologia ou à situação psicossocial do doente, mas também ao seu desenvolvimento natural (p.e perdas/ganhos de peso). Por exemplo, se não existir resposta a um tratamento adequado (dose e duração) com psicostimulantes, deve-se optar por seguir para tratamento de segunda linha com não-estimulantes (Brown, Samuel & Patel, 2018).

Outro, e senão um dos principais problemas, é a não adesão à terapêutica. A faixa etária em que foi reportada uma maior descontinuação da terapêutica, por parte dos doentes, foi no intervalo dos 15 aos 21 anos, que pode resultar numa diminuição da eficácia do tratamento. As principais razões são a presença de efeitos adversos, perceção de que o tratamento não está a ser eficaz, o não gostar de tomar a medicação, estigmas e problemas com a transição dos serviços de saúde pediátricos para adultos. Durante o tratamento, a adesão à terapêutica deve ser avaliada. De modo a aumentar a mesma, devem ser avaliados e melhorados fatores relevantes como as reações dos pais e doentes à prescrição, uma boa relação médico-doente, suporte familiar ao doente e conhecimento acerca da perturbação e da medicação prescrita (Wolraich et al., 2019). Além da escolha da medicação, o regime

posológico também pode influenciar a adesão à terapêutica, uma toma diária deve ser sempre preferida em relação a várias tomas ao longo do dia (Mechler & Häge, 2019).

Também existem casos de toma de medicação para a PHDA sem prescrição. Nos Estados Unidos da América até 58,7% de estudantes usaram pelo menos uma vez estimulantes, e 2,1% dos adultos também. As principais razões prendem-se com uma tentativa de aumento de performance académica ou profissional e uso recreativo. Outra razão pode ser uma auto-medicação de pessoas que achem ter PHDA (Faraone et al., 2020).

6.6 NOVOS MEDICAMENTOS

Atualmente, um pró-fármaco do metilfenidato, designado serdexmetilfenidato, está a ser considerado pela FDA no tratamento de PHDA e foi aprovado em março de 2021 com o nome comercial de Azstarys®. Este medicamento contém uma combinação de serdexmetilfenidato com o enantiómero *d* de metilfenidato sob formulação de libertação imediata e tem um início de ação mais rápido, um efeito mais prolongado, menos efeitos adversos e um menor risco de adição devido à formulação como um pró-fármaco (Braeckman et al., 2018).

Ainda este ano, a viloxazina, medicamento indicado como anti-depressivo desde os anos 70 até ao ano de 2002 em que foi retirado do mercado, foi autorizado pela FDA como tratamento na PHDA, na linha dos medicamentos não estimulante, devido à descoberta num recente estudo (Yu, C., et al., 2020), de que a viloxazina aumenta os níveis de serotonina no CPF, mostra efeitos inibitórios nos transportadores de noradrenalina e provoca atividade nos sistemas dopa- e noradrenérgicos.

7. TERAPIAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

As terapias não farmacológicas têm mostrado benefício nas vertentes de comportamentos agressivos, de hiperatividade/impulsividade e de inatenção em crianças com PHDA e com outras perturbações de comportamento (Ghuman, et al., 2013)

As abordagens não farmacológicas para o tratamento da PHDA podem ser necessárias por várias razões. Em primeiro lugar, pode não haver resposta ao tratamento farmacológico por parte dos doentes por não existir um controlo satisfatório dos sintomas e por experienciarem efeitos adversos não desejáveis. Em segundo lugar, o tratamento

farmacológico usado isoladamente pode não ter *outcomes* positivos em todas as vertentes e domínios característicos da PHDA. Em terceiro lugar, os doentes podem ter um acesso limitado à medicação devido a preocupações por parte dos médicos ou dos pais, ou por limites impostos pelo governo na utilização deste tipo de medicamentos. Por último, os doentes podem ser considerados demasiado jovens e apresentarem um quadro insuficiente de sintomas em que seja recomendável receitar medicação (Faraone et al., 2015). Além disso, a informação acerca da segurança nos efeitos a longo prazo de psicostimulantes ainda não está inteiramente estabelecida (Ghuman et al., 2013).

Existe uma grande amplitude de abordagens não farmacológicas no tratamento da PHDA. Estas são usadas como precursores do tratamento farmacológico e têm como objetivo atenuar condições de comorbilidades e domínios mais amplos de comprometimento social nos doentes com PHDA. Dependendo do tipo de terapia, existem diferentes evidências de robustez e qualidade das mesmas. Por regra, a eficácia da terapia não-farmacológica é menor que a farmacológica. Contudo, estão reportados menos efeitos adversos na terapia não farmacológica, simplesmente porque não acontecem, ou não existem meios para os medir. Dados acerca a efetividade-custos do tratamento são escassos, devendo a escolha do tratamento estar de acordo com o perfil de cada doente e as circunstâncias socioeconómicas que o envolvem e à sua família (Faraone et al., 2015)

7.1 INTERVENÇÕES NA DIETA

As intervenções nas dietas dos indivíduos podem ser de 2 tipos, ou optam por uma suplementação na alimentação já estabelecida, ou no corte de alguns alimentos.

Stevenson et al., em 2014, realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar o impacto de intervenções na dieta nos doentes com PHDA e concluíram que a suplementação com ácidos gordos tem efeitos benéficos, contudo muito pequenos, no comportamento de crianças com a perturbação. Aparentemente, a eliminação na alimentação de corantes artificiais também parece ter *outcomes* positivos no comportamento das crianças doentes com PHDA, contudo, os resultados obtidos não foram estatisticamente fiáveis

A avaliação dos benefícios da suplementação com alimentos ricos em vitaminas e com plantas medicinais precisam de mais estudos clínicos, bem desenhados e com resultados robustos para constituírem evidência científica credível. (Stevenson et al 2014).

7.2 INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS

As intervenções comportamentais estão estabelecidas como das mais positivas e mais usadas formas de tratamento psicológico, e devem ser altamente recomendadas a famílias em que existam casos de PHDA, antes de iniciar o tratamento farmacológico (Faraone et al. 2015, *Centers for Disease Control and Prevention*).

Um dos fatores de risco no aparecimento de PHDA está associado a disfuncionalidade parental, na educação dos filhos. Pais com filhos com PHDA demonstram uma educação mais inefetiva (por exemplo assertividade e punição inconsistente para com os filhos) em relação a pais com filhos sem PHDA. Assim, é recomendado treino parental comportamental, com o objetivo de melhorar padrões de educação e melhorar os comportamentos e os relacionamentos familiares. A proposta de treino para os pais é geralmente bem recebida pelos mesmos, principalmente quando o principal problema é a adesão por parte das crianças. A longo prazo pode significar uma redução na hipótese da PHDA escalar para níveis mais severos e prejudiciais para o desenvolvimento das crianças (Pfiffner et al., 2014).

É altamente recomendado também que a intervenção comportamental aplicada pelos pais das crianças em casa seja extensível ao contexto de sala de aula com o treino de intervenção comportamental de professores para contribuir para resultados positivos em contexto social e acadêmico (Pfiffner et al., 2014).

Apesar destas intervenções comportamentais terem efeitos mínimos nos sintomas da PHDA, têm uma considerável influência na qualidade da educação dada pelos pais e na conduta de problemas originados pelos comportamentos de crianças com PHDA (Pfiffner et al., 2014).

As crianças com PHDA têm tendência a apresentarem comportamentos sociais e organizacionais negativos (serem agressivos, pobre espírito de *fair play*, desregulação emocional, falta de atenção para problemas sociais, pouca ou falta de empatia). Assim abordagens mais específicas de intervenções comportamentais podem melhorar estes aspetos e por vezes são interessantes até para crianças sem PHDA (Mikami, A. Y et al., 2014).

Adicionalmente, intervenções de comportamento também estão indicadas para adolescentes e adultos com esta perturbação, com objetivo de fornecer perícia na gestão da própria vida. Estas intervenções conseguem sinalizar padrões disfuncionais do pensamento e de emoções que contribuem para impactos negativos principalmente na atividade profissional dos adultos. Assim, estas intervenções podem desempenhar a função de quebrar o vínculo entre os sintomas e o fracasso contínuo que deles advém. Das *skills* a serem trabalhadas

destacam-se técnicas de autocontrolo, autoinstrução e de resolução de problemas, comunicação, e gestão de tempo de modo a cumprir horários (Knouse et al., 2010).

Avaliações individuais de doentes sugeriram também que a psicoterapia, terapia familiar e intervenções no estilo de vida podem melhorar certos aspetos do funcionamento dos doentes (Faraone et al., 2015)

7.3 INTERVENÇÕES NEUROCOGNITIVAS

As intervenções de *neurofeedback* fornecem informações visuais e frequências sonoras em tempo real da atividade elétrica do cérebro, a partir de eléctrodos colocados na superfície da cabeça, permitindo estudar eventuais descompensações que possam existir. É um tratamento não-invasivo e tem mostrado resultados promissores na gestão de sintomas de PHDA, sem efeitos adversos. É estudada a resposta cerebral a diferentes estímulos (imagens, vídeos, etc.) e impulsiona o cérebro a aprender, a um nível subconsciente, como desenvolver e manter atividade elétrica estável e promover pensamentos e comportamentos saudáveis (Enriquez-Geppert et al., 2019). AS intervenções de *neurofeedback* poderão ter um impacto muito positivo na inatenção, através da aprendizagem da sua própria auto-regulação, de modo a aproximar o perfil neurofisiológico ao das crianças sem PHDA (Holtmann et al., 2014).

8. ADESÃO À TERAPÊUTICA NA PHDA

Em alguns estudos foi sugerido que a adesão à terapêutica em doenças psiquiátricas é pobre (Cantrell et al., 2006).

Considerando que a PHDA é uma doença crónica, e devido às consequências afetarem a vida social, académica e ocupacional dos doentes, uma baixa adesão à terapêutica por parte dos doentes é uma grande barreira para possíveis *outcomes* positivos. Se estes doentes, falham nos padrões de prescrição e de consumo dos medicamentos, existirão *outcomes* negativos com prejuízos constantes nas vertentes atrás mencionada, e dificulta a avaliação da eficácia da medicação por parte dos médicos e na avaliação de ajustes de doses (Safre net al., 2007).

Charach et al., que o pico da não adesão à terapêutica acontece passados 5 anos da 1ª prescrição, sugerindo que a não adesão e a descontinuação da medicação aumenta quando os doentes estão sujeitos a maiores períodos de medicação.

A adesão à terapêutica na PHDA, pode estar prejudicada devido à sintomatologia da doença, que pode levar os doentes a não se lembrarem de tomar a medicação devido à sua inatenção. Nas crianças a relação entre a adesão e os *outcomes* positivos, pode demonstrar uma eficácia na supervisão de pais e, ou professores que a medicação foi efetivamente tomada, sendo esta relação mais difícil de avaliar em adultos. A não adesão à terapêutica está ainda associada a uma maior prevalência, nas formulações de libertação imediata do que nas de libertação prolongada (Adler et al., 2010).

9. DOSE DIÁRIA DEFINIDA EM ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

9.1 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Atualmente existe um grande interesse nos estudos sobre a utilização de medicamentos. Este tipo de estudos permite avaliar padrões de prescrição e de consumo, estudar efeitos adversos da medicação, fazer avaliações farmacoeconómicas e tem como grande objetivo avaliar a relação entre as práticas clínicas recomendadas com as que são efetivamente exercidas (Bergman et al., 1979).

Os grandes pioneiros neste tipo de estudos foram os países nórdicos. Existem vários fatores que contribuíram bastante para esta linha de desenvolvimento. Em primeiro lugar, estes países têm um número baixo de habitantes, têm no mercado farmacêutico poucos produtos disponíveis e têm uma grande disponibilidade e fácil divulgação de dados de vendas de medicamentos e das respetivas prescrições (Strom et al., 2019)).

Os primeiros estudos sobre a utilização de medicamentos foram realizados numa altura em que não existiam dados sob formato digital (computadores, etc.) e não existiam sistemas de classificação de medicamentos uniformes. No entanto, com o desenvolvimento da tecnologia e de bases de dados acerca do consumo de medicamentos, estão estabelecidas bases de dados em praticamente todos os países europeus, o que permite uma grande variedade de estudos (Sabaté et al., 2015).

Os primeiros estudos europeus sobre o uso de medicamentos foram maioritariamente quantitativos, em que eram apenas descritos e comparados padrões de consumo de grupos farmacológicos específicos de acordo com diferentes regiões geográficas e diferentes períodos temporais. Contudo, também existem estudos qualitativos em que é avaliado se o uso de cada

medicamento está a ser apropriado e tentam associar os dados de prescrição com as razões para essa prescrição. Muitos estudos nacionais revelam variações no uso de medicamentos entre regiões e comunidades diferentes no mesmo país, contudo, só alguns é que procuram a fundo a relação entre estas variações e os *outcomes* do tratamento (Stålhammar, 1991).

A OMS define a utilização de medicamentos como “*marketing*, distribuição, prescrição, dispensa e consumo de medicamentos numa sociedade, com especial ênfase nas consequências sociais e económicas do tratamento”. De acordo com esta definição, os estudos de utilização de medicamentos, para além de incluírem fatores médicos e não médicos que influenciam o uso de medicamentos, incluem também os efeitos do uso de medicamentos a todos os níveis, desde o doente à sociedade (Stromet al., 2019).

9.2 DOSE DIÁRIA DEFINIDA COMO FERRAMENTA NAS ESTIMATIVAS DE CONSUMO E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS

Um dos métodos desenvolvidos para analisar dados relativamente ao consumo e prescrição de medicamentos assenta numa unidade de medida designada Dose Diária Definida (DDD) e serve para dar uma estimativa do número de pessoas expostas a certo tipo de medicamento através de dados fornecidos por registos farmacêuticos e estatísticas de vendas (quantidade de embalagens) (OMS 2023).

O método que usa a DDD é útil para comparações de medicamentos dentro da mesma classe farmacológica, permite comparar diferentes sistemas de saúde e padrões de prescrição e consumo de diferentes áreas geográficas. Este método está bastante estabelecido na Europa e a OMS todos os anos realiza um *update* das diretrizes na classificação de medicamentos e as DDD atribuídas a cada um (OMS, 2003)

A DDD é uma unidade estatística que é assumida como uma média da dose diária de manutenção de um medicamento para a sua principal indicação. É apenas uma unidade de medida e não reflete necessariamente a dose prescrita e consumida por cada pessoa. Por exemplo, se a utilização de um medicamento aparece sob a forma de 50DDDs/1000 habitantes, isto significa que num grupo de 1000 habitantes são usadas em média por dia 50 doses daquele medicamento, em relação ao ano que está a ser analisada. Alternativamente pode ser expresso como 50/1000, ou seja 5% de cada 1000 habitantes está a tomar o medicamento estudado, por dia, no respetivo ano de estudo (OMS, 2023).

A DDD permite igualmente estimar indiretamente a prevalência de consumo de medicamentos indicados para uma certa doença, dado que a relação da DDD com o número de habitantes, permite calcular quantas pessoas recebem a dose padrão de certo medicamento por dia. As vantagens desta unidade de medida passam por permitir comparações de utilização de medicamentos sem que os resultados obtidos sejam afetados por mudanças de preço ou a formulação dos medicamentos. Neste contexto, a DDD pode ser uma ferramenta útil para comparar tendências de consumo ao longo do tempo, entre diferentes regiões geográficas e diferentes locais de prescrição e dispensa. É ainda útil como já referido em estimativas de prevalência de consumo e pode ser aplicado em ambiente hospitalar e ambulatório, de acordo com bases de dados fornecidas pelos sistemas de saúde, para avaliar o consumo de medicamentos e as suas tendências. (Oliveira et al., 2000)

A DDD ao ser uma unidade homogénea elimina as diferenças (género, idade, raça) na população que está em estudo e a variação de formulações que exista ou possa aparecer ao longo tempo. Contudo, tem as suas limitações: é uma unidade de comparação e não uma dose recomendada; podem existir diferenças nacionais ou locais para a dosagem do mesmo medicamento no mesmo diagnóstico; não é tão precisa se um medicamento for usado para mais do que uma indicação ou se um medicamento for uma combinação de várias substâncias ativas; não leva em conta o consumo/adesão à terapêutica e sim somente a prescrição. Além disso as DDDs não têm em consideração faixas etárias correspondentes às crianças, o que pode levar a uma sub-estimativa da população exposta a um certo medicamento. Assim, se a dose média que é realmente consumida for diferente da tabelada pela OMS ou se as *guidelines* para cada medicamento diferem de país para país, podem existir estimativas de prevalência de consumo menores ou maiores do que é refletido na realidade. Assim cada país deve ter legislado diretrizes específicas acerca de cada medicamento usado na população (Oliveira, et al., 2009).

Em suma, a DDD pode ser usada como uma ferramenta básica para avaliações ao longo do tempo do consumo de certo medicamento de acordo com a região geográfica ou país e para avaliar possíveis medidas de intervenção (administrativas, legais ou clínicas) em cada país para um uso eficiente de cada medicamento (Oliveira, et al., 2009).

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

CAPÍTULO II

I. OBJETIVOS

O atual interesse na perturbação de hiperatividade e défice de atenção prende-se pela dúvida relativamente à existência ou não de um sobrediagnóstico da perturbação e sobreconsumo dos medicamentos indicados e pelo facto de a intervenção farmacológica requerer o uso de psicostimulantes, principalmente por crianças, que são a faixa etária mais afetada. Os valores da prevalência da PHDA globalmente são altamente heterogéneos, estimando-se que o valor ronde os 5%, no entanto, existe uma variedade de estudos que i apontam para valores dos 1% aos 20% (Polanczyk et al., 2014).

A prevalência desta perturbação na europa está estimada nos 5%, e entre 5-7% em Portugal. No entanto, esta estimativa encontrada em portais e estudos acerca da perturbação em Portugal (Moura et al., 2022) carece de robustez dada a dificuldade a nível de diagnóstico, diferenças na metodologia e recolha de dados (Curatolo et al., 2010). Em Portugal estão comercializados e são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde 3 medicamentos com indicação para a PHDA: o metilfenidato, a lisdexanfetamina e a atomoxetina. O presente estudo pretende fazer uma análise do consumo de medicamentos especificamente indicados para esta perturbação, de forma a determinar de uma forma mais precisa e indireta a prevalência da mesma em Portugal e criar uma base de comparação com outros países europeus. Assim, estipularam-se como objetivos:

1. Calcular a prevalência do consumo de medicamentos indicados para a PHDA, que se traduz na prevalência de pessoas diagnosticadas em Portugal nos últimos 5 anos, através do consumo de medicamentos, neste período temporal, com aquela indicação clínica e traduzido em DDDs adaptadas às formulações e dosagens indicadas em Portugal.
2. Determinar também a prevalência de consumo estimada da PHDA em Portugal em função da demografia atual e a prevista nos próximos anos, recorrendo ao uso de intervalos de confiança a 95%, após realização de subamostragem com reposição replicada num número de vezes adequado à dimensão dos dados.
3. Comparar com a prevalência de consumo/pessoas diagnosticadas com a perturbação noutros países europeus.

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

CAPÍTULO III

I. METODOLOGIA

Através dos Serviços Partilhados do Ministério de Saúde (SPMS), foram obtidas informações sobre a dispensa dos medicamentos com indicação específica para a PHDA, abrangidos pelo Sistema Nacional de Saúde Português (SNS) no período temporal entre 2017 e 2021. A base de dados que foi fornecida por aquela entidade e que estava organizada por ano/mês, Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), número de registo de substância ativa, denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, embalagem e quantidade do que foi prescrito, bem como, número de registo de substância ativa e quantidade que foi dispensada, foi aceite como uma forte aproximação ao consumo atual. É de salientar que este é um estudo de acordo com os padrões de consumo e tratamento e não com padrões epidemiológicos. Nos dados fornecidos, não houve discriminação de idades, género ou raça. Na grande maioria dos estudos realizados do mesmo género foi usada a fórmula da DDD per 1000 habitantes, isto é, número de embalagens dispensadas x número de unidades terapêuticas por embalagem x número de mg por unidade terapêutica x 1000 habitantes / DDD em mg x número de habitantes no respetivo ano / 365 dias, estando o valor de DDD dos diferentes medicamentos tabelado na página oficial da OMS, ou nas *guidelines* de cada país.

No entanto, como nos dados fornecidos pelo SPMS, estava discriminada a forma farmacêutica, e sendo a esmagadora maioria comprimidos de libertação prolongada ou cápsula de libertação modificada, em que usualmente são tomados apenas uma vez por dia, utilizou-se a seguinte fórmula: número de doentes per 10.000 = número de embalagens prescritas por ano / 12 meses / número de habitantes no respetivo ano x 10.000, tendo cada embalagem de medicamentos 30 ou 28 unidades terapêuticas, o que será equivalente a uma embalagem por mês. Supondo que cada doente nunca falha a sua medicação diária, isso traduz-se em 12 embalagens consumidas por ano (nota: o total das embalagens prescritas de atomoxetina de libertação prolongada com 7 unidades, foram divididas não por 12 meses, mas sim por 52 semanas equivalente a 1 ano, supondo que um doente toma 1 embalagem por semana).

Dado que praticamente todos os medicamentos de libertação prolongada na PHDA são consumidos apenas uma vez por dia, a DDD foi assumida como o valor em mg de cada comprimido, de acordo com cada formulação (Por exemplo, se uma embalagem tem 30 unidades terapêuticas, em que cada uma tem 18 mg, a DDD é assumida como 18, para aquele medicamento em específico). Considerando que os clínicos têm uma diversidade de formulações com diferentes dosagens e prescrevem a dose mais adequada ao doente seja ele

criança ou adulto. Assim os resultados de prevalência de pessoas diagnosticadas com medicação prescrita não estão dependentes das faixas etárias, nem da DDD, mas sim do número de caixas que consomem por ano. É necessária assim esta adaptação da DDD para cada formulação, caso contrário estaria se a nivelar os doentes a uma dose média diária, que não seria real para os diferentes tipos de faixas etárias.

Ou seja, o valor de prevalência de consumo foi definido como o número de indivíduos a quem foram prescritas pelo menos 12 embalagens de medicamentos durante cada ano por 10.000 habitantes na população portuguesa.

Esta metodologia foi aplicada quer a embalagens prescritas, quer a embalagens efetivamente dispensadas. Em última análise, podemos discriminar os doentes efetivamente diagnosticados aos quais foi prescrita medicação especificamente indicada e que poderá corresponder à prevalência de pessoas diagnosticadas com PHDA em Portugal, e os doentes realmente tratados, aos quais foi dispensada a medicação.

Também foram fornecidos os dados de consumo de medicação em SOS, mas sendo uma minoria, e serem associados a um maior esquecimento das tomas, estes foram descartados, tanto mais que não poderia ser usada a mesma metodologia de cálculo da prevalência de consumo, isto é, a hipótese de uma caixa ser equivalente a um doente por mês, pois em SOS o doente pode efetuar mais do que uma toma por dia.

O número de habitantes por ano, foi obtido por consulta do *site* do Instituto Nacional de Estatística (INE).

Por fim, para além de se determinar a prevalência de consumo de medicamentos nesta perturbação desde 2017 por 10.000 habitantes, com base no número de prescrições e na dimensão da população portuguesa obtida em 20 de janeiro de 2023, também se determinou a taxa de doentes tratados relativamente aos doentes com prescrição.

A partir dos valores observados aplicaram-se modelos ARIMA (*Autoregressive Integrated Moving Average*) (1,0,1) obtendo-se as previsões a 5 anos e os respetivos intervalos de confiança a 95%.

CAPÍTULO IV

I. RESULTADOS

Na primeira fase de cálculos, foi apenas efetuado o cálculo do valor absoluto do número de doentes diagnosticados, por medicamento, com base no que foi registado como prescrito (número de doentes = número de embalagens prescritas / 12 meses), como mostra a figura 11. Pode-se verificar que o número de pessoas a usar atomoxetina foi constante sem diferenças relevantes durante o período temporal de 5 anos, mas continua a ser o medicamento menos prescrito na PHDA em Portugal. A lisdexanfetamina apenas começou a ser comercializada a partir de 2019, mas verifica-se um aumento significativo no número de pessoas às quais foi prescrita até ao ano de 2021, com uma subida de aproximadamente de 217%, do ano de 2019 para 2020 e uma subida de 176%, de 2020 para 2021. Relativamente ao metilfenidato, por análise direta do gráfico, conclui-se que é o medicamento mais prescrito no tratamento da PHDA em Portugal, e que no período de 2017 a 2020 o número de doentes aos quais foi prescrito manteve-se relativamente constante tendo-se verificado, no entanto, uma subida de quase 50% do ano de 2020 para o ano de 2021.

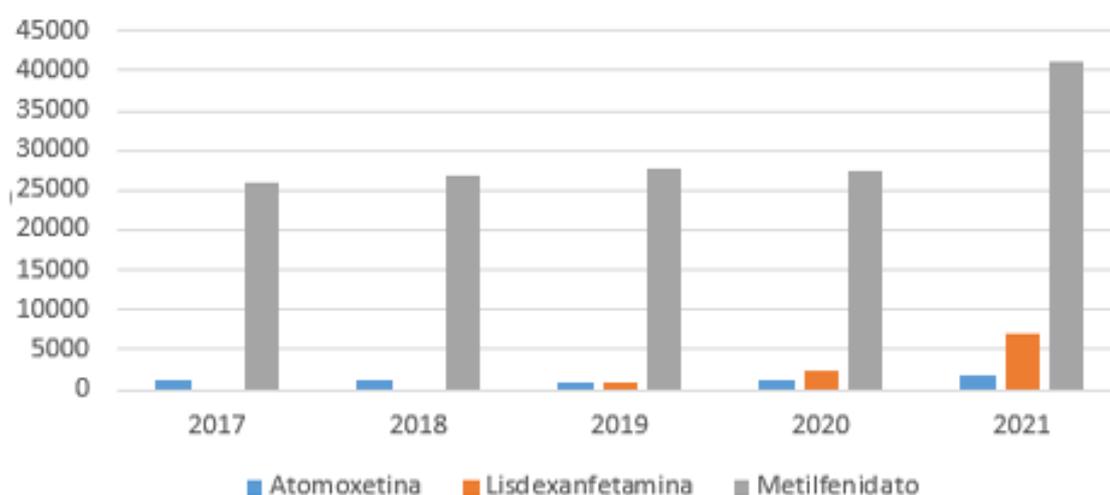


Figura 11. Número de doentes e respetiva medicação prescrita em Portugal.

Numa segunda fase, procedeu-se ao cálculo da prevalência de consumo das pessoas medicadas observada desde 2017, por 10.000 habitantes, com base no número de dispensas e na dimensão da população portuguesa. Foi ainda possível determinar a taxa de doentes tratados relativamente aos doentes com prescrição, pois a base de dados fornecia o número de embalagens que foram realmente dispensadas, depois de prescritas. Admitiu-se assim que

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

cada 12 embalagens que não foram dispensadas equivalem a um doente que não realizou o tratamento (Ver figura 12).

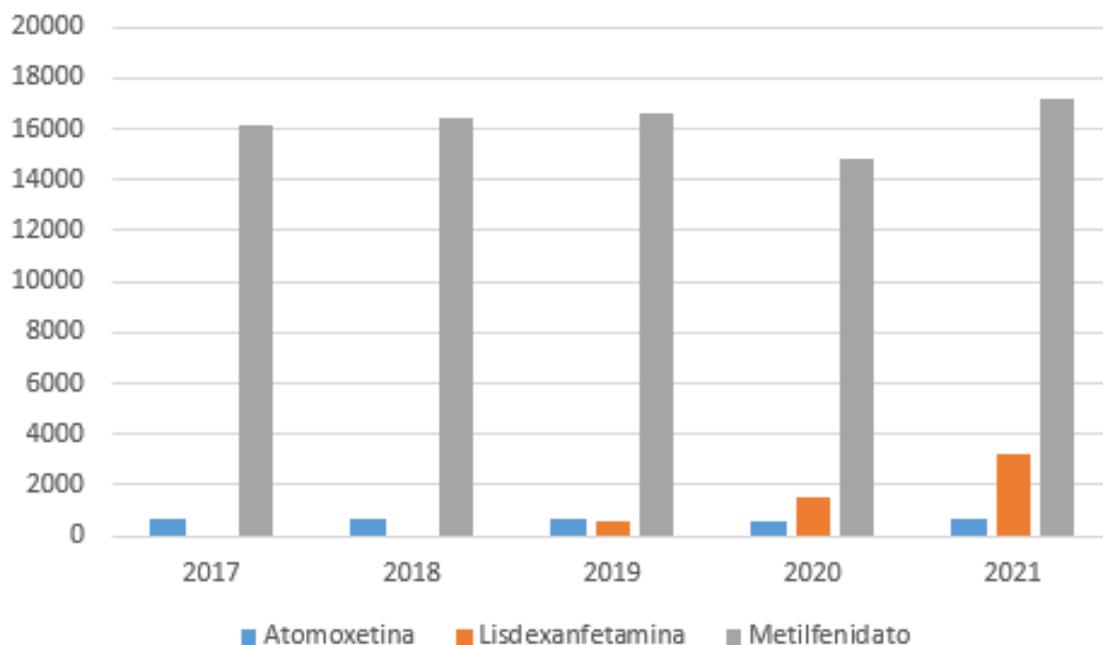


Figura 12. Número de doentes tratados e respectiva mediação dispensada em Portugal

Foi assim estimada a prevalência de consumo de doentes a quem foi prescrita medicação e a taxa de doentes tratados com 95% de confiança (tabela 4). No ano de 2017, a prevalência de consumo por 10.000 foi de 26,2 indivíduos com medicação prescrita e diagnosticados com a perturbação, e houve um aumento relativamente baixo até 2020 para 30,2 indivíduos diagnosticados, com uma subida mais considerável no ano de 2021, em que passou para 48,17 indivíduos com medicação prescrita e diagnosticados, o que se traduz num aumento de 83,85% entre 2017 e 2021. Relativamente à percentagem de doentes tratados, e apenas comparando os anos de 2017 e 2021, assistiu-se a uma diminuição de 32% no tratamento.

Tabela 4. Valores observados e estimados (com 95% de confiança) para a prevalência de consumo de medicamentos indicados para a doença (com base no número de prescrições por 10.000 habitantes) e para a taxa de doentes tratados.

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Doentes	Tratados								
Observado	26.2	62.6%	27.0	61.6%	28.6	60.7%	30.2	54.3%	48.2	42.3%
IC95%-	25.8	62.1%	26.7	61.0%	28.2	60.1%	29.9	53.8%	47.7	41.9%
IC95%+	26.5	63.2%	27.4	62.1%	28.9	61.2%	30.5	54.9%	48.6	42.7%

A partir dos valores observados, aplicaram-se modelos ARIMA (1,0,1), obtendo-se as previsões a 5 anos e os respetivos intervalos de confiança a 95% (tabela 5) Desta forma a prevalência de consumo dos medicamentos indicados da PHDA tem uma projeção de queda do ano de 2021 para 2022 de 24%, contudo, no período temporal dos 4 anos a seguir, existe uma tendência de estabilidade, observando-se apenas uma variação percentual entre 2022 e 2026 de 9,2%. No entanto perspectiva-se o aumento da variação percentual de doentes tratados relativamente aos anos de 2022 a 2026 em 28%.

Tabela 5. Valores observados e previstos a 5 anos, com 95% de confiança, para a prevalência de consumo de medicamentos indicados da doença (com base no número de prescrições por 10.000 habitantes) e para a taxa de doentes tratados

	Ano	Doentes (x 10.000 hab)	Tratados (%)
Observado	2017	26.15	62.64%
	2018	27.04	61.55%
	2019	28.57	60.67%
	2020	30.20	54.32%
	2021	48.17	42.29%
Previsto	2022	36.63 (21.23 - 52.03)	39.9% (30.96% - 48.83%)
	2023	30.11 (14.21 - 46.01)	44.77% (28.92% - 60.62%)
	2024	34.21 (18.12 - 50.3)	47.86% (29.96% - 65.75%)
	2025	31.63 (15.47 - 47.8)	49.81% (31.16% - 68.47%)
	2026	33.26 (17.06 - 49.45)	51.06% (32.11% - 70.01%)

Na figura 13 alinha preta representa a prevalência de consumo de medicamentos indicados para a doença, por 10.000 habitantes, entre 2017 e 2021. A linha cinzenta e a área sombreada representam as previsões a 5 anos e o intervalo de confiança a 95% para as

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

mesmas, contudo não estão garantidas as previsões a 5 anos com um histórico de 5 anos, mas aparentam-se as mesmas como uma possibilidade.

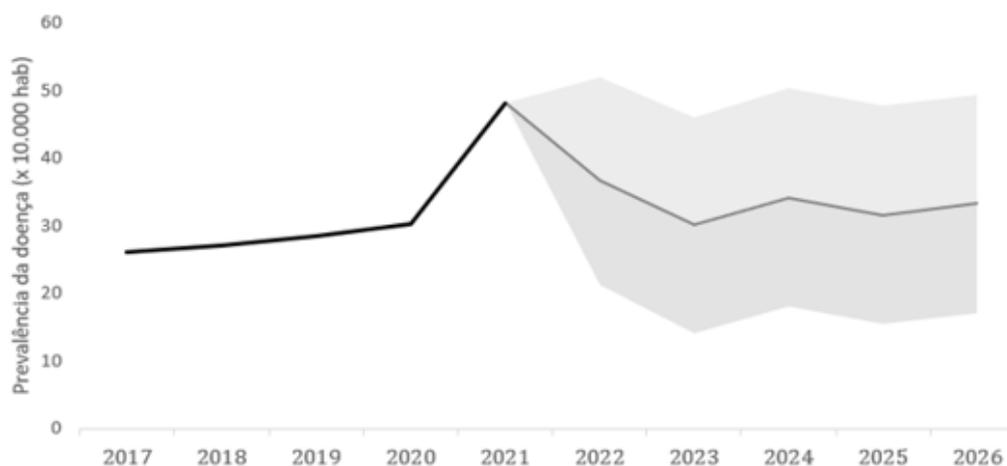


Figura 13. Prevalência de consumo de medicamentos indicados na doença observada, por 10.000 habitantes entre 2017 e 2021, representada pela linha preta. A linha cinzenta e a área sombreada representam, respetivamente, as previsões a 5 anos e o intervalo de confiança a 95% para as mesmas.

Na figura 14, faz-se a comparação da percentagem de doentes tratados observados com os previstos.

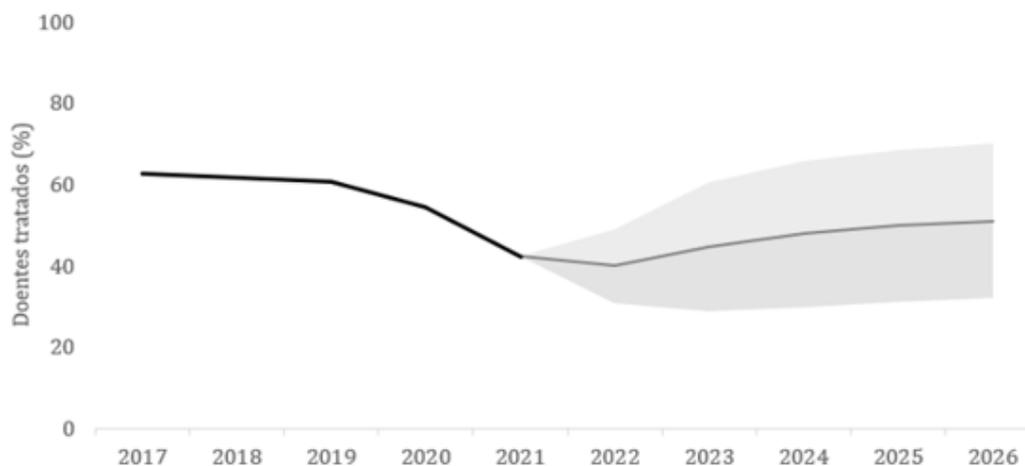


Figura 14. Percentagem de doentes tratados entre 2017 e 2021, representada pela linha preta. A linha cinzenta e a área sombreada representam, respetivamente, as previsões a 5 anos e o intervalo de confiança a 95% para as mesmas

CAPÍTULO V

I. DISCUSSÃO

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) caracteriza-se, segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), por um transtorno no neurodesenvolvimento, que aumenta os níveis de desatenção, desorganização e hiperatividade-impulsividade. Os sintomas desta perturbação, aparecem por norma antes dos 12 anos de idade e persistem na idade adulta, com prejuízos no funcionamento social, académico e ocupacional. A prevalência desta perturbação, está estimada nos 5% na Europa, e entre 5-7% em Portugal. No entanto esta estimativa encontrada em portais e estudos acerca da perturbação em Portugal carece de robustez dada a dificuldade a nível de diagnóstico, diferenças na metodologia e recolha de dados. Através da análise do consumo de medicamentos especificamente indicados para esta perturbação, pretendeu-se determinar de uma forma mais precisa e indireta a prevalência de consumo de medicamentos indicados para a PHDA em Portugal e criar uma base de comparação com outros países europeus.

As estimativas de prevalência de pessoas diagnosticadas que foram obtidas neste estudo, devem ser consideradas estimativas não exatas de prevalência, pois não foram obtidas com base em registos clínicos de diagnóstico da PHDA, mas sim com base em registos de consumo de medicamentos especificamente indicados para a patologia, sendo que um doente pode não seguir o padrão da terapêutica farmacológica à risca e não existir adesão em alguns meses; a terapia farmacológica não é exclusiva, podendo um doente ter apenas terapia comportamental; e por existirem doentes que estão mal diagnosticados, ou inclusive, doentes nos quais ainda não foi diagnosticada a perturbação. Assim, as prevalências obtidas referem-se a prevalências de pessoas diagnosticadas com PHDA e com medicação prescrita indicada no tratamento da PHDA, e não a prevalência da PHDA em Portugal.

Dos resultados apresentados relativos ao período de 2017 a 2021, período em que os dados sobre prescrição são reais e que permitem uma estimativa do valor da prevalência de consumo dos medicamentos indicados para a PHDA em Portugal, observou-se um aumento gradual da mesma. De 26,15 indivíduos com medicação prescrita per 10.000 habitantes em 2017 passou para os 48,18 indivíduos com medicação prescrita per 10.000 habitantes em 2021. Se o valor, de prevalência de consumo foi gradualmente crescendo de 2017 a 2021, significa que a prescrição foi maior e o consumo aparente também. As razões podem-se prender com questões de marketing, nomeadamente com o aparecimento de novos medicamentos (caso da lisdexanfetamina); com o ambiente escolar, pela diminuição da tolerância dos professores a manifestações comportamentais dentro da sala de aula, ou com o reconhecimento de

padrões de PHDA e aconselhamento dos encarregados de educação na procura de ajuda psiquiátrica ou comportamental; outra explicação é a consciência da eficácia dos psicostimulantes, que promove mais facilmente a procura de ajuda médica por parte dos pais. Adicionalmente poderá haver, uma maior sensibilidade para reconhecer que a PHDA é realmente um problema de saúde pública e que se pode prolongar até à idade adulta, e não um problema que afeta apenas as crianças (Faraone et al., 2010).

Os fatores demográficos, também podem ser responsáveis para as tendências de prescrição e consumo observadas. Sendo o grupo etário mais afetado o das crianças, poder-se-ia supor que, associada ao aumento da prevalência de consumo estaria, um aumento da proporção de crianças e adolescentes na pirâmide demográfica do país, contudo, segundo o INE, o número absoluto de crianças e adolescentes diminuiu ao longo dos anos. No ano de 2017 existiam 1,4 milhões de crianças dos 0 aos 14 anos, enquanto que em 2020 existiam 1,3 milhões de crianças na mesma faixa etária, segundo o INE. No mesmo período de tempo na população em geral existiu um aumento da população num valor aproximado de 7000 pessoas. Assim uma das possibilidades que explica as tendências observadas, é o número de adultos com PHDA estar a aumentar, ou simplesmente um aumento de diagnóstico na população em geral.

Poder-se-ia igualmente concluir que o aumento da prevalência de consumo dos medicamentos deveria significar também um aumento significativo no consumo real de medicação. No entanto, a percentagem de doentes tratados foi sempre diminuindo desde 2017 até 2021 em 32%, o que significa que apesar do aumento da prescrição de medicamentos indicados no tratamento da PHDA, a dispensa dos mesmos não acompanhou esta tendência, tendo-se observado no intervalo de 2020 para 2021, uma diminuição de 22% de doentes tratados. Ou seja, de 2017 a 2021, a prevalência de consumo foi sempre aumentando, à medida que a percentagem de consumo real foi diminuindo. Por conseguinte os indivíduos que não procederam ao tratamento, irão continuar a aparecer nos registos dos anos seguintes somados aos novos indivíduos diagnosticados que aparecerem.

A possível explicação para a redução mais significativa nas taxas de tratamento diretamente relacionado com as percentagens de dispensa, acontecer precisamente entre 2020 para 2021, foi o aparecimento da pandemia de COVID-19, que levou a uma crise económica e social, em que houve diminuição no poder de compra de medicamentos e por conseguinte na percentagem de consumo, acrescido de dificuldades de acesso a cuidados de saúde e medicação. Apesar dos medicamentos terem sido prescritos, os sucessivos

confinamentos e o “medo” de sair de casa, inclusive para ir a locais de venda de medicamentos, como por exemplo as farmácias, pode ter contribuído para os dados observados. Esta também pode ser a razão para os valores de prevalência de consumo previstos para os anos seguintes serem mais baixos do que os já observados, juntamente com os atrasos nas consultas e o próprio medo dos doentes em procurarem cuidados de saúde que pensam não ser urgentes (Murri et al., 2021). No entanto, em 2026, prevê-se a maior percentagem de doentes tratados, 6 anos depois, com um aumento de 28% relativamente a 2021.

Quanto à medicação usada, o metilfenidato continua a ser o medicamento mais prescrito e dispensado, o que se traduz no mais consumido, por se manter a primeira linha de tratamento, segundo as *guidelines* do tratamento da PHDA (Kooij et al 2019) e de apresentar bons resultados terapêuticos. Contudo há que destacar o crescimento exponencial da lisdexanfetamina, que só está no mercado desde 2019, e apesar de ainda não ser possível estabelecer eficácia a longo prazo, já ultrapassou neste período o consumo de atomoxetina que até então estava em segundo na linha de tratamento. Futuramente a comparação do uso destes fármacos de acordo com as regiões geográficas também pode ser interessante para comparar *outcomes* associados e melhorar sistemas de saúde, de modo a conduzir a um maior sucesso no tratamento de doentes com PHDA.

2. COMPARAÇÃO DE VALORES COM OUTROS PAÍSES

Em Portugal não existe um valor de prevalência concreto tabelado, com vários especialistas a referir dificuldades metodológicas e empíricas. Deste modo, até à data, não existem valores concretos ou fiáveis da percentagem de doentes com PHDA em Portugal, devido ao diagnóstico ser complexo e clinicamente variável, com os últimos estudos mais relevantes realizados pela Universidade de Coimbra em 1990 e pela Universidade de Lisboa em 2000, a indicarem uma prevalência de 4 a 5% apenas tendo em conta a idade escolar (Rodrigues et al., 2014).

Neste estudo, e no ano de 2021, em que os dados são os mais recentes, o valor é de 48,17 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes, que corresponde a uma percentagem de 0,48% de doentes diagnosticados ao longo de todas as faixas etárias, já que não existia discriminação de idades, nos dados fornecidos. De modo a comparar estes valores, com os de outros países, realizou-se uma pesquisa sobre estudos semelhantes, e os resultados

que eram apresentados por 1000 habitantes foram convertidos para 10.000 habitantes, de acordo com dados de consumo.

Verifica-se que os países nórdicos da Europa, interessam-se bastante pela PHDA, com uma grande variedade de estudos, todos eles bastante detalhados e abrangentes e é recorrente o cálculo de prevalência de consumo com o auxílio de análises de consumo de medicamentos baseadas nas DDDs para os medicamentos autorizados nesses países.

Num estudo de 2007 (Zoëga et al., 2011), Islândia apresentava o valor mais elevado de prevalência consumo com 124,6 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes, sendo 12,3 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes na Finlândia o valor mais baixo. A Suécia é dos países em que é mais descrito o valor de prevalência de consumo em diferentes estudos, e neste encontrava-se nos 25,2 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes, contudo como o estudo em que estes valores foram verificados usou os dados de praticamente todos os países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia), o valor médio encontrava-se em 27,6 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes. Dentro do mesmo estudo, também foram apresentados resultados dentro da faixa etária dos 7 aos 15 anos, com a Islândia a continuar a apresentar o valor mais elevado com 181 crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças, e a Finlândia a continuar a ter o valor mais baixo, com 64,3 crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças. Quanto à Suécia apresentava 95,8 crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças. Quanto ao valor médio de todos os países mencionados acima, o valor era de 111,7 casos de crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças.

Em 2011 na Suécia, num diferente tipo de estudo (Giacobini, et al., 2018) em termos de metodologia, em que foram usadas bases de dados com o valor exato de pessoas registadas como estando diagnosticadas com PHDA, o valor já se encontrava nos 48 indivíduos diagnosticados por 10.000 habitantes. Na faixa etária dos 5 aos 19 anos, também nos mesmos países nórdicos, e usando as DDD de cada medicamento no ano de 2020 (Sørensen Et al., 2022), os valores foram bastante mais elevados, (Zoëga et al., 2011). Na Suécia, existiam nesse ano 350 casos de crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças, e na Dinamarca e na Noruega o valor era de 220 casos de crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças.

Relativamente a outros países europeus, e com estudos que envolveram apenas faixas etárias que incluíam crianças e adolescentes, os Países Baixos em 2002, na faixa etária dos 0 aos 19 anos, tinham um valor de 120 crianças com PHDA com medicação prescrita por 10.000

crianças (Faber et al., 2005), a Alemanha em 2000 apresentava 71 crianças com medicação prescrita com PHDA por 10.000 crianças também na mesma faixa etária (Zoëga, et al., 2011), o Reino Unido apresentou um valor de 51,1 crianças com medicação prescrita por 10.000 crianças em 2013, na faixa etária abaixo dos 16 anos (Beau-lejdstrom, et al., 2015) e a Irlanda com 83,6 indivíduos com medicação prescrita por 10.000 habitantes na faixa etária abaixo dos 25 anos em 2015 (Mac Avin et al., 2020).

Observa-se a tendência, que quanto mais parecida a faixa etária e mais recente o ano, maior o valor de prevalência de consumo, o que se traduz aparentemente num aumento do consumo ao longo dos anos. Os estudos em que apenas são incluídos dados de prescrição e consumo relativamente a crianças e adolescentes, torna difícil a comparação com este estudo, pois neste não existe discriminação de idades, efetuando-se uma extrapolação para a população num todo. Contudo, estudos do mesmo género, onde não existia discriminação de idades nos dados analisados, os valores foram relativamente semelhantes aos deste estudo.

Olhando para o exemplo dos Estados Unidos da América (EUA), e num estudo recente, de 2020 (Fairman, et al., 2020), os valores foram estratificados apenas pelo diagnóstico, pelo diagnóstico e consumo de medicamento, e por faixa etária. Existem atualmente 253 casos de adultos com PHDA por 10.000 habitantes e 1103 crianças com PHDA por 10.000 crianças, estes valores referem-se apenas a pessoas que estão diagnosticadas com a perturbação, mas não efetuam nenhum tipo de tratamento farmacológico. Relativamente aos valores com diagnóstico efetuado e a realizar tratamento, existem 182 adultos com PHDA com medicação prescrita por 10.000 habitantes e 860 crianças com medicação por 10.000 crianças, ou seja, verifica-se o padrão observado em Portugal em que o tratamento não acompanha os padrões de prescrição. Por análise direta de valores, verificam-se valores substancialmente mais altos do que os europeus, devido ao uso exclusivo do DSM-5 no diagnóstico enquanto na Europa existe um equilíbrio entre o DSM-5 e o ICD-11 (Doernberg & Hollander, 2016).

3. LIMITAÇÕES E VANTAGENS

As limitações deste estudo prenderam-se sobretudo com detalhes na metodologia. Ao assumirmos que 12 embalagens de medicamentos indicados na PHDA que não são consumidas, equivalem a um doente que não tomou a medicação o ano inteiro, estamos apenas perante uma suposição de modo a facilitar os cálculos, pois os dados não nos fornecem

a informação do intervalo de tempo de cada tratamento, e se um doente pode simplesmente não realizar o tratamento durante um mês e efetuar nos restantes 11, ou durante 2 e efetuar nos restantes 10, abrindo um leque de suposições que leva à consequência de os valores obtidos, nunca conseguirem à verdadeira realidade que acontece no país, sendo apenas considerada uma hipótese. Ou seja, doentes que não consumam 12 caixas por ano, não estão incluídos no estudo.

Contudo, relativamente a outros estudos existentes, que tentam também analisar as tendências de consumo e cálculo de prevalência de consumo de medicamentos indicados para a PHDA, aqui existe de facto, o número exato de embalagens que foram prescritas e não foram dispensadas. Contudo mesmo no universo de embalagens dispensadas, não temos dados se estas foram ou não realmente consumidas, levando de novo a outro tipo de suposição, em que mesmo que um doente tenha comprado as 12 embalagens anuais, não podemos afirmar se realmente as tomou e a cair novamente num erro de extrapolação para a realidade. Podemos assim afirmar que o termo “consumido” neste estudo é usado de maneira convencional, pois não existem registos ou certezas se foram realmente consumidas todas as embalagens dispensadas. Assim, é importante realçar que, apesar das vantagens e desvantagens dos dados fornecidos pelos SPMS em relação a outros estudos, os resultados obtidos são apenas uma estimativa da prevalência de consumo dos medicamentos indicados para a PHDA.

Relativamente à comparação de estudos com outros países europeus e as respetivas diferenças nos valores, estas diferenças prendem-se bastante pelas diferenças metodológicas de cada um, e que por consequência torna as comparações ambíguas.

Outra grande limitação, foi o registo histórico de apenas 5 anos, sendo um período temporal demasiado pequeno para fazer uma previsão fiável dos 5 anos seguintes.

A grande vantagem deste estudo e o que o torna de certa maneira robusto, é que até à data de hoje, é o único a usar esta metodologia de cálculo da prevalência de doentes diagnosticados com PHDA e na avaliação das tendências de consumo, de acordo com dados fornecidos pelo SPMS de medicamentos especificamente indicados para a PHDA e compartilhados pelo SNS.

CAPÍTULO VI

I. CONCLUSÕES

Estas variações de valores de prevalência de consumo observadas nos diferentes países, mundialmente, são mais o reflexo de diagnósticos e políticas de saúde do que propriamente o reflexo de padrões epidemiológicos da PHDA, o que levanta uma série de questões e fatores que podem influenciar, por exemplo, a diferença abrupta entre os valores de prevalência de consumo europeus e os norte-americanos. A acessibilidade a medicamentos, a disponibilidade de cuidados de saúde mental em cada país, alternativas de tratamento, práticas clínicas e *guidelines* podem influenciar os padrões de prescrição e por conseguinte, os valores de prevalência por consumo, inclusive dentro do continente europeu. Mas o principal fator prende-se na validade do diagnóstico que é, nos dias de hoje, motivo de debate em vários países, com a preocupação da possibilidade de sobrediagnóstico e consequentemente sobretratamento (Fairman, et al., 2020).

A observação de valores mais elevados de prevalência de consumo em diversos países europeus e nos Estados Unidos em faixas etárias mais jovens, comprova que é uma perturbação que atinge maioritariamente crianças e adolescentes. A verificação de que os valores, quando os estudos abrangem a população no seu todo, são semelhantes aos obtidos em Portugal, desmistifica que é uma perturbação que apenas atinge os mais novos, e que se pode prolongar para a idade adulta, e prova que é algo transversal globalmente.

A disponibilidade de terapias não farmacológicas disponíveis em cada país, como terapia comportamental e suporte de aprendizagem especializada, podem influenciar os valores de casos por X pessoas, mas não existem dados disponíveis para estes casos, por isso, na ausência de dados de quem consome estas abordagens não farmacológicas, os resultados são exclusivamente dependentes dos padrões de prescrição (Fairman, et al., 2020).

Em conclusão este estudo abrange a análise do uso de medicamentos no tratamento de PHDA, em todo o território português, num universo de mais de 10 milhões de pessoas. Os resultados obtidos, mostram que existe variação no valor da prevalência de consumo ao longo dos anos; variação na escolha medicamentosa; e variação nos padrões de prescrição e dispensa. Posto isto, sugere-se que Portugal se empenha na avaliação da qualidade dos tratamentos e do diagnóstico, e dê maior suporte no aconselhamento do uso de medicamentos. Assim será possível um uso mais racional e eficiente de modo a potencializar um maior sucesso no tratamento da PHDA.

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, L. D., & Nierenberg, A. A. (2010). Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgraduate Medicine*, 122(1), 184–191. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.01.2112>
- ANDERSON JC. Is childhood hyperactivity the product of western culture? *Lancet*. 1996 Jul 13;348(9020):73-4. doi: 10.1016/s0140-6736(05)64598-9.
- ANDRADE C. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monogr*. 2010 Jan-Dec;8(1):146–50. doi: 10.4103/0973-1229.58825.
- ARNSTEN AF, Paspalas CD, Gamo NJ, Yang Y, Wang M. Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends Cogn Sci*. 2010 Aug;14(8):365-75. doi: 10.1016/j.tics.2010.05.003. Epub 2010 Jun 16.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, MANUAL DE DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 5ª edição, 2014. ISBN: 978-0-89042-555-8
- ASTON-JONES G, Rajkowski J, Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res*. 2000;126:165-82. doi: 10.1016/S0079-6123(00)26013-5.
- ATAÍDE JS. Elementos de psiquiatria da criança e do adolescente. Lisboa: Instituto de Assistência Psiquiátrica e Centro de Saúde Mental Infantil de Lisboa; 1977.
- BARKLEY, R. A.; Peters, H. (2012). *The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis)*. **Journal of Attention Disorders**, 16(8), 623–630. doi:10.1177/1087054711432309
- BARRADAS CDS, Nunes JA. Facing austerity: the decline in health access and quality of care for patients with cancer in Portugal. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2017 Oct-Dec;24(4):933-951. Portuguese, English. doi: 10.1590/S0104-59702017000500005.
- BEAU-LEJDSTROM, R., Douglas, I., Evans, S. J. W., & Smeeth, L. (2016). Latest trends in ADHD drug prescribing patterns in children in the UK : prevalence , incidence and persistence. 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010508>

BERGMAN U, Grímsson A, Wahba AHW, Westerholm BE. *Studies in Drug Utilization. European Series No. 8.* Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1979. ISBN: 9290201088

BIEDERMAN J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol.* 2004 Oct;72(5):757-66. doi: 10.1037/0022-006X.72.5.757.

BIEDERMAN J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry.* 1991 May;148(5):564-77. doi: 10.1176/ajp.148.5.564.

BIEDERMAN J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2008 Aug;69(8):1217-22. doi: 10.4088/jcp.v69n0803.

BIEDERMAN, J.; Faraone, S. V.; Monuteaux, M. C.; Grossbard, J. R. (2004). *How Informative Are Parent Reports of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms for Assessing Outcome in Clinical Trials of Long-Acting Treatments? A Pooled Analysis of Parents' and Teachers' Reports.* *PEDIATRICS*, 113(6), 1667–1671. doi:10.1542/peds.113.6.1667

BIEDERMAN, Joseph (1992). Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 728–. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820090056010

BIRD, H. R. (2002). The diagnostic classification, epidemiology, and cross-cultural validity of ADHD. In P. S. Jensen & J. R. Cooper (Eds.), *Attention deficit hyperactivity disorder: State of the science-best practices* (pp. 2–1–2–16). Civic Research Institute.

BRADLEY, C. (1937). The behavior of children receiving benzedrine. *The American Journal of Psychiatry*, 94, 577–585. <https://doi.org/10.1176/ajp.94.3.577>

BRAECKMAN, R., Guenther, S., Mickle, T. C., Barrett, A. C., Smith, A., Kelsh, D., & Vince, B. (2018, October 23). Human abuse potential of intravenous Serdexmethylphenidate (SDX), a novel prodrug of d-methylphenidate, in recreational stimulant abusers.

BRALTEN J, Franke B, Waldman I, Rommelse N, Hartman C, Asherson P, Banaschewski T, Ebstein RP, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant JA, Oosterlaan J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Faraone SV, Buitelaar JK, Arias-Vásquez A. Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Nov;52(11):1204-1212.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2013.08.020.

BRENNAN AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:236-45. doi: 10.1196/annals.1417.007.

BRIARS L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016 May-Jun;21(3):192-206. doi: 10.5863/1551-6776-21.3.192.

BROWN KA, Samuel S, Patel DR. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. *Transl Pediatr*. 2018 Jan;7(1):36-47. doi: 10.21037/tp.2017.08.02.

BRUXEL EM, Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Contini V, Kieling C, Hutz MH, Rohde LA. ADHD pharmacogenetics across the life cycle: New findings and perspectives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014 Jun;165B(4):263-82. doi: 10.1002/ajmg.b.32240.

BUSCHMAN TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007 Mar 30;315(5820):1860-2. doi: 10.1126/science.1138071.

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*. 2002 Oct;3(4):216-20. doi: 10.3109/15622970209150624.

CALDAS DE ALMEIDA JM, Xavier M, Cardoso G, Pereira MG, Gusmão R, Corrêa B, et al. Estu - do epidemiológico nacional de saúde mental. Disponível na Internet: https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf. [Acesso: em 15 de janeiro de 2023]

CANTRELL CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care*. 2006 Apr;44(4):300-3. doi: 10.1097/01.mlr.0000204287.82701.9b.

CARVALHO M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos Mde L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol*. 2012 Aug;86(8):1167-231. doi: 10.1007/s00204-012-0815-5.

CASTELLANOS FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, Shaw D, Shehzad Z, Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJ, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 1;63(3):332-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.025. Epub 2007 Sep 21.

CHARACH A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(5):559–567.

CHEN, Qi; Hartman, Catharina A.; Haavik, Jan; Harro, Jaanus; Klungsøyr, Kari; Hegvik, Tor-Arne; Wanders, Rob; Ottosen, Cæcilie; Dalsgaard, Søren; Faraone, Stephen V.; Larsson, Henrik; Hashimoto, Kenji (2018). *Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study*. *PLOS ONE*, 13(9), e0204516–. doi:10.1371/journal.pone.0204516

COGHILL D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *CNS Drugs*. 2010 Oct;24(10):843-66. doi: 10.2165/11537450-000000000-00000.

Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(9):1989-2001. doi: 10.1017/S0033291713002547.

Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder: saúde mental em Portugal – um desafio para a próxima década. Lisboa: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde; 2019. Disponível na Internet: <https://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf> [Acesso em 15 de janeiro de 2023].

CORTESE S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4. Epub 2018 Aug 7.

CURATOLO, P., D'Agati, E. & Moavero, R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr* **36**, 79 (2010). <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-79>

D'AGATI E, Curatolo P, Mazzone L. Comorbidity between ADHD and anxiety disorders across the lifespan. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2019 Nov;23(4):238-244. doi: 10.1080/13651501.2019.1628277. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31232613.

DANCKAERTS M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C, Santosh P, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Zuddas A, Coghill D. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Feb;19(2):83-105. doi: 10.1007/s00787-009-0046-3. Epub 2009 Jul 26.

DAS BANERJEE, Tania; Frank Middleton; Stephen V. Faraone (2007). *Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder*. , 96(9), 1269–1274. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x

DEL CAMPO N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12): e145-57.

DEL CAMPO N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):e145-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.036. Epub 2011 May 6.

DEW RE, KOLLINS SH. LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE: A NEW OPTION IN STIMULANT TREATMENT FOR ADHD. *EXPERT OPIN PHARMACOTHER*. 2010 DEC;11(17):2907-13. DOI: 10.1517/14656566.2010.531009. EPUB 2010 OCT 28.

DITTMANN RW, Schacht A, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, Wehmeier PM. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Apr;21(2):97-110. doi: 10.1089/cap.2009.0111.

DOERNBERG, E., & Hollander, E. (2016). Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectrums*, 21(4), 295–299. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000262>

DOUGHERTY DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 1999 Dec 18-25;354(9196):2132-3. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04030-1.

DWYER JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther*. 2009 May;122(2):125-39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.003. Epub 2009 Mar 5.

EKSTRAND E, Murphy HM, Wideman CH. The effects of the prodrug Vyvanse on spatial working memory and adiposity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019 Nov;186:172765. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172765. Epub 2019 Aug 27.

ELI AND COMPANY (2020). *Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Prescribing information*. Retrieved October 29, 2020. [Acedido a 20 de julho 2022] Disponível em : <https://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf>

ELSABBAGH M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012 Jun;5(3):160-79. doi: 10.1002/aur.239. Epub 2012 Apr 11.

ENRIQUEZ-GEPPERT, Stefanie; Smit, Diede; Pimenta, Miguel Garcia; Arns, Martijn (2019). *Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice*. *Current Psychiatry Reports*, 21(6), 46–. doi:10.1007/s11920-019-1021-4

EPSTEIN JN, Weiss MD. Assessing treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6):PCC.11r01336. doi: 10.4088/PCC.11r01336. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23585986; PMCID: PMC3622525.

FABER A, de Jong-van den Berg LT, van den Berg PB, Tobi H. Psychotropic co-medication among stimulant-treated children in The Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Feb;15(1):38-43. doi: 10.1089/cap.2005.15.38.

FAIRMAN, K. A., Peckham, A. M., & Sclar, D. A. (2020). Diagnosis and Treatment of ADHD in the United States: Update by Gender and Race. *Journal of Attention Disorders*, 24(1), 10–19. <https://doi.org/10.1177/1087054716688534>

FARAONE SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):754-63. doi: 10.4088/JCP.08m04902pur.

FARAONE SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):562-575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0.

FARAONE SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Jan;59(1):100-112. doi: 10.1016/j.jaac.2019.06.012.

FARAONE SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003 Jun;2(2):104-13.

FARAONE SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014 Aug;19(8):880-9. doi: 10.1038/mp.2013.126. Epub 2013 Sep 24.

FARAONE SV; Joseph Biederman; Thomas Spencer; Tim Wilens; Larry J Seidman; Eric Mick; Alys E Doyle (2000). *Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview*. , 48(1), 9–20. doi:10.1016/s0006-3223(00)00889-1

FARAONE, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>

FARAONE, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S.,

Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 128(January), 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>

FARAONE, S.V., 2005. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 14, 1–10.

FELDMAN HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):838-46. doi: 10.1056/NEJMcp1307215. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):197.

FILIPE AM. The emergence and shaping of ADHD in Portugal: ambiguities of a diagnosis “in the making”. In: Bergey M, Filipe AM, Conrad P, Singh I, editores. *Global perspectives on ADHD: social dimensions of diagnosis and treatment in sixteen countries*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2018. p. 118- 37.

FILIPE, Angela M. (2015). *Making Adhd Evident: Data, Practices, and Diagnostic Protocols in Portugal*. *Medical Anthropology*, (), 01459740.2015.1101102–. doi:10.1080/01459740.2015.1101102

FOMBONNE E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009 Jun;65(6):591-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203.

FRAMPTON JE. Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. *Drugs*. 2018 Jul;78(10):1025-1036. doi: 10.1007/s40265-018-0936-0.

GHUMAN, Jaswinder K.; Ghuman, Harinder S. (2013). *Pharmacologic Intervention for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Preschoolers*. , 15(1), 1–8. doi:10.1007/s40272-012-0001-5

GIACOBINI, M., Medin, E., Ahnemark, E., Russo, L. J., & Carlqvist, P. (2018). Prevalence , Patient Characteristics , and Pharmacological Treatment of Children , Adolescents , and Adults Diagnosed With ADHD in Sweden. <https://doi.org/10.1177/1087054714554617>

GIZER IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009 Jul;126(1):51-90. doi: 10.1007/s00439-009-0694-x. Epub 2009 Jun 9.

GNANAVEL S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J Clin Cases*. 2019 Sep 6;7(17):2420-2426. doi: 10.12998/wjcc.v7.i17.2420.

GODEFROY O, Rousseaux M. Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain Cogn*. 1996 Mar;30(2):155-74. doi: 10.1006/brcg.1996.0010.

GRAHAM J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22(3):213-37. doi: 10.2165/00023210-200822030-00003.

GREENE CM, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia*. 2009 Jan;47(2):591-4. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.003. Epub 2008 Oct 10.

GREENHILL L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, McGough J, Wigal S, Wigal T, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Ghuman J, Cunningham C, Davies M, Chuang S, Cooper T. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov;45(11):1284-1293. doi: 10.1097/01.chi.0000235077.32661.61.

GREVEN CU, Rijdsdijk FV, Plomin R. A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity. *J Abnorm Child Psychol*. 2011 Feb;39(2):265-75. doi: 10.1007/s10802-010-9451-9.

HAROLD, Gordon T.; Leve, Leslie D.; Barrett, Douglas; Elam, Kit; Neiderhiser, Jenae M.; Natsuaki, Misaki N.; Shaw, Daniel S.; Reiss, David; Thapar, Anita (2013). *Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: revisiting the developmental interface between nature and nurture*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1038–1046. doi:10.1111/jcpp.12100

HODGKINS P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Sep;21(9):477-92. doi: 10.1007/s00787-012-0286-5. Epub 2012 Jul 5.

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

HOLTMANN, Martin; Sonuga-Barke, Edmund; Cortese, Samuele; Brandeis, Daniel (2014). *Neurofeedback for ADHD. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 23(4), 789–806. doi:10.1016/j.chc.2014.05.006

HOURS C, Recasens C, Baleyte JM. ASD and ADHD Comorbidity: What Are We Talking About? *Front Psychiatry*. 2022 Feb 28;13:837424. doi: 10.3389/fpsy.2022.837424.

INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS (11th ed.; ICD-11; World Health Organization, 2019)

INFARMED, Medicamentos para a Hiperatividade com Déficit de Atenção https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78 – [consultado em 15 de janeiro de 2023]

IVANOV I, Murrrough JW, Bansal R, Hao X, Peterson BS. Cerebellar morphology and the effects of stimulant medications in youths with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Feb;39(3):718-26. doi: 10.1038/npp.2013.257. Epub 2013 Sep 27.

JAIN R, Katic A. Current and Investigational Medication Delivery Systems for Treating Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Aug 18;18(4). doi: 10.4088/PCC.16r01979.

JONATHAN Mill; Arturas Petronis (2008). *Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility.* , 49(10), 1020–1030. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01909.x

JONNA Kuntsi, Rebecca Pinto, Thomas S. Price... (2014). *The Separation of ADHD Inattention and Hyperactivity-Impulsivity Symptoms: Pathways from Genetic Effects to Cognitive Impairments and Symptoms.* , 42(1), 127–136. doi:10.1007/s10802-013-9771-7

KLINGBERG, Torkel; Fernell, Elisabeth; Olesen, Pernille J.; Johnson, Mats; Gustafsson, Per; Dahlström, Kerstin; Gillberg, Christopher G.; Forssberg, Hans; Westerberg, Helena (2005). *Computerized Training of Working Memory in Children With ADHD-A Randomized, Controlled Trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(2), 177–186. doi:10.1097/00004583-200502000-00010

KNOUSE, Laura E.; Safren, Steven A. (2010). *Current Status of Cognitive Behavioral Therapy for Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(3), 497–509. doi:10.1016/j.psc.2010.04.001

KOFLER, Michael J.; Irwin, Lauren N.; Soto, Elia F.; Groves, Nicole B.; Harmon, Sherelle L.; Sarver, Dustin E. (2018). *Executive Functioning Heterogeneity in Pediatric ADHD*. *Journal of Abnormal Child Psychology*, (), –. doi:10.1007/s10802-018-0438-2

KOOB, G. F. (1999). Drug reward and addiction. In M. J. Zigmond & F. E. Bloom (eds.), *Fundamental Neuroscience*. pp. 2--1127.

KOOIJ, S.J., Bejerot, S., Blackwell, A. et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 10, 67 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>

KRAMER, P.D.F., Pollnow, D.M.e.P.H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. *Eur. Neurol.* 82, 21–40

KRISTEN WARD & LESLIE CITROME (2017): Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, DOI: 10.1080/17425255.2018.1420163

LARSSON, Henrik; Sariaslan, Amir; Långström, Niklas; D'Onofrio, Brian; Lichtenstein, Paul (2014). *Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 428–435. doi:10.1111/jcpp.12140

LEVENS SM, Larsen JT, Bruss J, Tranel D, Bechara A, Mellers BA. What might have been? The role of the ventromedial prefrontal cortex and lateral orbitofrontal cortex in counterfactual emotions and choice. *Neuropsychologia*. 2014 Feb;54:77-86. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.026.

MAC AVIN M, Teeling M, Bennett KE. Trends in attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) medications among children and young adults in Ireland: a repeated cross-sectional study from 2005 to 2015. *BMJ Open*. 2020 Apr 22;10(4):e035716. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035716.

ANÁLISE DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NA PERTURBAÇÃO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO EM PORTUGAL

MAKRIS N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Seidman LJ. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007 Jun;17(6):1364-75. doi: 10.1093/cercor/bhl047. Epub 2006 Aug 18.

MARIËN P, Wackenier P, De Surgeloose D, De Deyn PP, Verhoeven J. Developmental coordination disorder: disruption of the cerebello-cerebral network evidenced by SPECT. *Cerebellum*. 2010 Sep;9(3):405-10. doi: 10.1007/s12311-010-0177-6.

MARQUES MI, Matias J, Machado R, Duarte A, Fonseca MJ, Monteiro JP. Perturbação de hiperatividade e défice de atenção em idade pediátrica: papel dos cuidados de saúde primários. *Gaz Médica* 2018; 5:28-36.

MARX, Ivo; Hacker, Thomas; Yu, Xue; Cortese, Samuele; Sonuga-Barke, Edmund (2018). *ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. Journal of Attention Disorders, (), 108705471877213–*. doi:10.1177/1087054718772138

McINTOSH D, Kutcher S, Binder C, Levitt A, Fallu A, Rosenbluth M. Adult ADHD and comorbid depression: A consensus-derived diagnostic algorithm for ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:137-50. doi: 10.2147/ndt.s4720. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19557108; PMCID: PMC2695217.

MECHLER, K., & Häge, A. (2019). Drugs Don't work in patients who Don't take them. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 47(6), 528–534

MIKAMI, A. Y., Jia, M. & Na, J. J. Social skills training. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 23, 775–788 (2014).

MILLER TW, Nigg JT, Miller RL. Attention deficit hyperactivity disorder in African American children: what can be concluded from the past ten years? *Clin Psychol Rev*. 2009 Feb;29(1):77-86. doi: 10.1016/j.cpr.2008.10.001. Epub 2008 Oct 11.

MOTA HC. Bichos carpinteiros normalizados. *Revista Saúde Infantil* 1999; 21:69-70.

MOURA, O. (2022). Portal da Hiperatividade / Défice de Atenção em Portugal. [Acedido em 20 janeiro 2023], de <https://hiperatividade.com.pt>

MURRI, D., Botti, C., Bassano, E., Fornaciari, M., Maria, F., & Ghidini, A. (2021). **American Journal of Otolaryngology** – Head and Neck Medicine and Surgery Reduction in healthcare services during the COVID-19 pandemic : Patient screening based on symptoms is an effective strategy for avoiding delayed laryngeal cancer diagnosis. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103162>

NEUMÄRKER KJ. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *Hist Psychiatry*. 2005 Dec;16(Pt 4 (no 64)):435-51. doi: 10.1177/0957154X05054708. PMID: 16482683.

NIGG, Joel T.; Johnstone, Jeanette; Musser, Erica D.; Long, Hilary Galloway; Willoughby, Michael; Shannon, Jackilen (2015). *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and overweight/obesity: New data and meta-analysis*. *Clinical Psychology Review*, (), S0272735815001555–. doi:10.1016/j.cpr.2015.11.005

NOORDERMEER SDS, Luman M, Weeda WD, Buitelaar JK, Richards JS, Hartman CA, Hoekstra PJ, Franke B, Heslenfeld DJ, Oosterlaan J. Risk factors for comorbid oppositional defiant disorder in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Oct;26(10):1155-1164. doi: 10.1007/s00787-017-0972-4. Epub 2017 Mar 10.

NUMSSEN O, Bzdok D, Hartwigsen G. Functional specialization within the inferior parietal lobes across cognitive domains. *Elife*. 2021;10:e63591. Published 2021 Mar 2. doi:10.7554/eLife.63591

OLESEN PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci*. 2004 Jan;7(1):75-9. doi: 10.1038/nn1165.

OLIVEIRA, L., Pereira, M., Medeiros, M., & Serrano, A. (2016). PHDA: O que Há de Novo no DSM-5. *Revista Portuguesa De Pedagogia*, 2(1), 75-94. https://doi.org/10.14195/1647-8614_49-2_4

OLVEIRA G, García-Doncel L, Carral F, Domenech I, Arencibia R, Manzano V. Dispensación de los productos dietoterapéuticos mediante dosis unitarias en un Hospital Universitario: efectos sobre el consumo y costes. *Nutr Hosp* 2000;15:58–63.

OLVEIRA, G., Tapia, M. J., Colomo, N., Muñoz, A., Gonzalo, M., & C-Soriguer, F. (2009). Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and

prevalence of the use of home enteral nutrition. *Clinical Nutrition*, 28(3), 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.02.007>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators>. [Acedido no dia 15 de janeiro de 2023]

PIFFNER, Linda J.; Haack, Lauren M. (2014). *Behavior Management for School-Aged Children with ADHD*. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 23(4), 731–746. doi:10.1016/j.chc.2014.05.014

PINGAULT, Jean-Baptiste; Tremblay, Richard E.; Vitaro, Frank; Carbonneau, René; Genolini, Christophe; Falissard, Bruno; Côté, Sylvana M. (2011). *Childhood Trajectories of Inattention and Hyperactivity and Prediction of Educational Attainment in Early Adulthood: A 16-Year Longitudinal Population-Based Study*. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1164–1170. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10121732

PLISZKA, S. R. (2003). *Psychiatric Comorbidities in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Pediatric Drugs*, 5(11), 741–750. doi:10.2165/00148581-200305110-00003

POLANCZYK G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942-8. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942.

POLANCZYK, G. V.; Willcutt, E. G.; Salum, G. A.; Kieling, C.; Rohde, L. A. (2014). *ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis*. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. doi:10.1093/ije/dyt261

PORFÍRIO H, Boavida Fernandes J, Borges L. In - tervenção psicofarmacológica na perturbação por défice de atenção com hiperactividade. *Psychologica* 1998; 19:201-7.

Programa Nacional para a Saúde Mental, Direção-Geral da Saúde. Relatório do Programa Nacional para a Saúde Mental 2017. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-a-saude-mental-2017>. [Acesso em 15 janeiro de 2023]

RAMOS BP, Colgan L, Nou E, Ovadia S, Wilson SR, Arnsten AF. The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 1;58(11):894-900. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.022. Epub 2005 Jul 25.

REBELO J. Para uma delimitação da noção de criança hiperactiva. *Revista Portuguesa de Pedagogia* 1986; 20:203-18.

REGIER DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2013 Jan;170(1):59-70. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070999.

ROBBINS TW. SHIFTING AND STOPPING: FRONTO-STRIATAL SUBSTRATES, NEUROCHEMICAL MODULATION AND CLINICAL IMPLICATIONS. *PHILOS TRANS R SOC LOND B BIOL SCI*. 2007 MAY 29;362(1481):917-32. DOI: 10.1098/RSTB.2007.2097.

RODRIGUES A; Nuno Antunes N. - **Mais forte do que eu! Hiperactividade e défice de atenção: causas, consequências e soluções.** 1ª Ed. Lisboa: Lua de Papel; 2014. ISBN 9789892325507

ROHDE LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1436-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.042.

ROSCH KS, Crocetti D, Hirabayashi K, Denckla MB, Mostofsky SH, Mahone EM. Reduced subcortical volumes among preschool-age girls and boys with ADHD. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Jan 30;271:67-74. doi: 10.1016/j.psychresns.2017.10.013.

RUBIA K, Smith AB, Brammer MJ, Toone B, Taylor E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005;162:1067–75

SABATÉ M, Ferrer P, Ballarín E, Rottenkolber M, Amelio J, Schmiedl S, Reynolds R, Klungel O, Ibáñez L; PROTECT Work Package 2. Inpatient drug utilization in Europe: nationwide data sources and a review of publications on a selected group of medicines (PROTECT project). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Mar;116(3):201-11. doi: 10.1111/bcpt.12358.

SAFREN SA, Duran P, Yovel I, Perlman CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007 Feb;10(3):257-60. doi: 10.1177/1087054706292165.

SCHIWECK C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, Grimm O, Haavik J, Kittel-Schneider S, Ramos-Quiroga JA, Faraone SV, Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 May;124:100-123. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.017.

SCHMAHMANN JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*. 2007;6(3):254-67. doi: 10.1080/14734220701490995.

SEIXAS, M.; Weiss, M.; Muller, U. (2012). *Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder*. *Journal of Psychopharmacology*, 26(6), 753–765. doi:10.1177/0269881111412095

SERRÃO NETO A. Hiperatividade e défice de atenção. 2ª Edição. Lisboa: Verso de Kapa; 2014. ISBN : 9789898406897

SHAW P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 4;104(49):19649-54. doi: 10.1073/pnas.0707741104.

SHAW P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Rapoport J, Giedd J. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2011 Feb;168(2):143-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030385.

SIMON V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):204-11. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048827.

SINGH I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):957-64. doi: 10.1038/nrn2514. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12). doi: 10.1038/nrn2514.

SKOGLUND, Charlotte; Chen, Qi; D’Onofrio, Brian M; Lichtenstein, Paul; Larsson, Henrik (2014). *Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(1), 61–68. doi:10.1111/jcpp.12124

SØRENSEN, A. M. S., Wesselhöft, R., Andersen, J. H., Reutfors, J., Cesta, C. E., Furu, K., Hartz, I., & Rasmussen, L. (2022). Trends in use of attention deficit hyperactivity disorder medication among children and adolescents in Scandinavia in 2010–2020. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02034-2>

SOWINSKI H, Karpawich PP. Management of a hyperactive teen and cardiac safety. *Pediatr Clin North Am*. 2014 Feb;61(1):81-90. doi: 10.1016/j.pcl.2013.09.021. Epub 2013 Oct 30.

STÅLHAMMAR J, Bergman U, Boman K, Dahlén M. Metabolic control in diabetic subjects in three Swedish areas with high, medium, and low sales of antidiabetic drugs. *Diabetes Care*. 1991 Jan;14(1):12-9. doi: 10.2337/diacare.14.1.12.

STEINGARD R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New Formulations of Stimulants: An Update for Clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Jun;29(5):324-339. doi: 10.1089/cap.2019.0043. Epub 2019 Apr 30. Erratum in: *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020 Apr;30(3):202.

STEVENSON, Jim; Buitelaar, Jan; Cortese, Samuele; Ferrin, Maite; Konofal, Eric; Lecendreux, Michel; Simonoff, Emily; Wong, Ian C. K.; Sonuga-Barke, Edmund (2014). *Research Review: The role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder - an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 416–427. doi:10.1111/jcpp.12215

STROM, Brian L.; Kimmel, Stephen E.; Hennessy, Sean (2019). *Pharmacoepidemiology || Studies of Drug Utilization*. , 10.1002/9781119413431(), 373–410. doi:10.1002/9781119413431.ch18

SUZANNE N. Haber (2016) Corticostriatal circuitry, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18:1, 7-21, DOI: [10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber](https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber)

THAPAR, A.; Cooper, M.; Jefferies, R.; Stergiakouli, E. (2012). *What causes attention deficit hyperactivity disorder?. Archives of Disease in Childhood*, 97(3), 260–265. doi:10.1136/archdischild-2011-300482

TOMASI D, Volkow ND. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Mar 1;71(5):443-50. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.003. Epub 2011 Dec 6.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2009). Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Prescribing information. [Acesso em 23 de julho 2022] Disponível em : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021411s029s030lbl.pdf

VAN DER SCHANS, Jurjen; Aikman, Brech; de Vries, Tjalling W.; Hoekstra, Pieter J.; Hak, Eelko (2017). *Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Asthma Among Adults*. *Chest*, 151(6), 1406–1407. doi:10.1016/j.chest.2017.03.052

Vendas de medicamentos para concentração aumentaram 78% em cinco anos. Jornal i 2012; 4 mai. <https://ionline.sapo.pt/artigo/469775/vendas-de-medicamentos-para-concentracao-aumentaram-78-em-cinco-anos-?seccao=Portugali> . [Consultado em 15 de janeiro de 2023]

VIJAYRAGHAVAN S, Wang M, Birnbaum SG, Williams GV, Arnsten AF. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci*. 2007 Mar;10(3):376-84. doi: 10.1038/nn1846.

VOLKOW ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1410-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.006. Epub 2005 Jan 12.

WANG M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, Vijayraghavan S, Brennan A, Dudley A, Nou E, Mazer JA, McCormick DA, Arnsten AF. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*. 2007 Apr 20;129(2):397-410. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.015.

WANG M, Vijayraghavan S, Goldman-Rakic PS. Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science*. 2004 Feb 6;303(5659):853-6. doi: 10.1126/science.1091162.

WERNICKE JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*. 2003;26(10):729-40. doi: 10.2165/00002018-200326100-00006.

WHO Expert Committee. The selection of essential drugs. Technical Report Series No. 615. Geneva: World Health Organization, 1977. ISBN: 9241206152

WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. Introduction to drug utilization research. Solutions 2003; 1–48. Republic of Korea. ISBN: 924156234X

WOLRAICH ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W; SUBCOMMITTEE ON CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019 Oct;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528. Erratum in: *Pediatrics*. 2020 Mar;145(3)

YU C, Garcia-Olivares J, Candler S, Schwabe S, Maletic V. New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. *J Exp Pharmacol*. 2020 Aug 25;12:285-300. doi: 10.2147/JEP.S256586.

ZENG, Yan; Tang, Ying; Yue, Yan; Li, Wenxing; Qiu, Xia; Hu, Peng; Tang, Jun; Wang, Huiqing; Yang, Xiaoyan; Qu, Yi; Mu, Dezhi (2019). *Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, (), 50149763419307213–. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.11.003

ZOËGA, H., Furu, K., Halldórsson, M., Thomsen, P. H., Sourander, A., & Martikainen, J. E. (2011). Use of ADHD drugs in the Nordic countries: A population-based comparison study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(5), 360–367. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01607.x>