



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA ALEXANDRA ANTUNES MACHADO NEVES

***Repercussões da Terapêutica Farmacológica da Perturbação
de Hiperatividade e Défice de Atenção em Idade Pediátrica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LUIZ MIGUEL SANTIAGO

DOUTORA HELENA MARGARIDA DE MIRANDA LEMOS ROMÃO DONATO

ABRIL/2019

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***Repercussões da Terapêutica Farmacológica da
Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção em
Idade Pediátrica***

Sara A Antunes Machado Neves¹; Luiz Miguel Santiago, MD, PhD^{1,2}; Helena Margarida M L R Donato MD, PhD^{1,3};

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

² Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

³ Serviço de Documentação, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Sara Alexandra Antunes Machado Neves

Guimarães, Portugal

sara.amneves@gmail.com

Sumário

Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	7
Introdução	9
Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção	10
Etiologia	10
Clínica e Diagnóstico.....	11
Tratamento.....	16
Métodos	19
Critérios de Elegibilidade	19
Critérios de Seleção	19
Tipos de estudos.....	20
Análise das repercussões clínicas.....	20
Resultados	21
Psicopatologia Global	22
Desempenho Académico.....	25
Impacto no Desenvolvimento Global da Criança e Adolescente	28
Qualidade do Sono.....	28
Alterações no Crescimento	30
Alterações da Função Cardiovascular	33
Qualidade de Vida	36
Discussão.....	38
Psicopatologia Global	38
Abuso de Substâncias.....	39
Ideação Suicida.....	39
Desempenho Académico	39
Desenvolvimento Global da Criança e Adolescente.....	40
Alterações do Crescimento	40

Alterações da Qualidade do Sono	40
Alterações da Função Cardiovascular	40
Qualidade de Vida	40
Conclusão	43
Agradecimentos	44
Referências	45

Abreviaturas

DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 5ª edição

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

QDV – Qualidade de vida

QDVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde

QI – Quociente de inteligência

Resumo

Objetivo: O propósito deste trabalho foi rever sistematicamente a literatura relacionada com a terapêutica farmacológica da perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) em idade pediátrica e as suas repercussões clínicas, com particular ênfase nas relacionadas com: 1) Qualidade de vida; 2) Psicopatologia global; 3) Desempenho académico e 4) Impacto no desenvolvimento global da criança, de modo a estabelecer clara e inequivocamente a vantagem da prescrição, considerando as repercussões desta em idade pediátrica.

Métodos: Foram consultadas a base de dados da PubMed, utilizando como termos MeSH: "attention deficit disorder with hyperactivity", "drug therapy", "treatment outcome" e "child", bem como a Embase e Cochrane Library. Adicionaram-se os filtros: publicados nos últimos 10 anos, Humanos, Inglês, Português, Espanhol. Foram aplicados critérios de elegibilidade.

Crítérios de elegibilidade: Utilizaram-se estudos que comparavam as consequências em saúde do tratamento em indivíduos com PHDA não tratados com indivíduos com PHDA sob terapêutica farmacológica ou indivíduos com PHDA antes e após início da terapêutica farmacológica.

Resultados: De uma inicial pesquisa de 888 artigos, incluíram-se 34 trabalhos nesta revisão.

- 1) **Qualidade de vida:** Melhoria da qualidade de vida dos indivíduos sob terapêutica farmacológica, a curto-prazo.
- 2) **Psicopatologia global:** Redução de parte da psicopatologia associada, porém registaram-se em alguns, casos de ideação suicida.
- 3) **Desempenho académico:** Apesar de se registarem melhorias a nível linguístico, as diferenças são pouco significativas face aos indivíduos que não estão sob terapêutica farmacológica e não conseguem diluir a desvantagem face a indivíduos sem doença.
- 4) **Impacto no desenvolvimento global da criança:** Apenas a higiene do sono parece beneficiar da farmacoterapia. As variáveis do crescimento (peso, altura e metabolismo ósseo) estão comprometidas. A nível cardiovascular, verificam-se alterações da frequência cardíaca e tensão arterial, bem como perturbações do ritmo, desconhecendo-se, todavia, eventos cardíacos graves.

Discussão: O tratamento farmacológico da PHDA parece ser favorável a nível da psicopatologia global, porém verificaram-se em alguns casos, comportamentos suicidas. Em termos de qualidade de vida destes indivíduos, não é a redução dos sintomas proporcionada pela terapêutica que parece melhorar os índices de qualidade de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde evidenciada a curto-prazo. No âmbito do desempenho académico, a vantagem observada a nível linguístico nos indivíduos sob farmacoterapia face aos não medicados, é insuficiente face à disparidade global encontrada relativamente a indivíduos sem

doença. No desenvolvimento global da criança e adolescente, somente no domínio da higiene do sono é que a terapêutica farmacológica poderá ser favorável. A farmacoterapia tem um impacto negativo a nível do crescimento avaliado por variáveis como o peso, altura e metabolismo ósseo, bem como a nível cardiovascular por condicionar alterações da frequência cardíaca, tensão arterial e em menor grau, perturbações de ritmo, apesar de não se registarem eventos cardíacos graves.

Conclusão: Não foi possível estabelecer inequivocamente que a abordagem terapêutica com recurso a fármacos seja eficiente.

Palavras-chave: Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, Tratamento Farmacológico; Repercussão do tratamento; Criança.

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to review the literature on clinical outcomes of pharmacological therapy of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in paediatric ages, specially the ones related to 1) Quality of life; 2) Global psychopathology; 3) Academic achievement; and 4) Global Development of the Child, to establish if there is a clear and unequivocal advantage of prescribing this treatment, regarding the effects they have in paediatric ages.

Methods: For the review we researched in databases of PubMed, Cochrane Library and Embase, using the following MeSH terms: "attention deficit disorder with hyperactivity", "drug therapy", "treatment outcome" e "child", adding the filters: published in the last 10 years, Humans, English, Portuguese, Spanish. Inclusion and exclusion criteria were applied.

Selection criteria: Studies comparing the clinical outcomes in individuals with ADHD without comorbidities with no pharmacological treatment with individuals with ADHD without comorbidities pharmacological treated or studies comparing individuals before and after starting pharmacotherapy.

Results: Out of 888 initial articles, applied the eligibility criteria we selected 34 articles.

- 1) **Quality of life:** Improvement on quality of life of individuals under pharmacological therapy in the short term.
- 2) **Global Psychology:** Reduction of part of the associated psychopathology. Some cases of suicidal ideation were observed.
- 3) **Academic achievement:** Although there are improvements in the linguistic level, the differences are not very significant in the case of individuals who are not under pharmacological therapy and cannot dilute the disadvantage in relation to individuals without ADHD.
- 4) **Global Development of the Child:** Only sleep hygiene seems to benefit from pharmacotherapy. Growth variables (weight, height and bone metabolism) are compromised, as well as negative cardiovascular consequences such as changes in heart rate and blood pressure, as well as rhythm disturbances, but serious cardiac events are not known.

Discussion: The pharmacological treatment of ADHD seems to be favourable in the global psychopathology, but in some cases, suicidal behaviours have been observed. In terms of the quality of life of these individuals, it is not the reduction of the symptoms provided by the therapy that seems to improve the indexes of quality of life and health-related quality of life evidenced in the short term. In terms of academic performance, the linguistic advantage of individuals under pharmacotherapy compared with unmedicated individuals is insufficient due

to the global disparity found in individuals without disease. In the overall development of children and adolescents, only in the field of sleep hygiene can pharmacological therapy be favourable. Pharmacotherapy has a negative impact on growth as measured by variables such as weight, height and bone metabolism, as well as at cardiovascular level by conditioning changes in heart rate, blood pressure and, to a lesser extent, rhythm disturbances, although they do not register cardiac events.

Conclusion: It was not possible to establish unequivocally that pharmacological therapy is efficient.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Drug therapy, Treatment outcome; Child.

Introdução

A complexa conceptualização da perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA), uma das mais comuns perturbações neurocomportamentais, caracterizada segundo a quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) por um padrão de déficit de atenção e ou hiperatividade e ou impulsividade não adequado à idade¹, tem ao longo do tempo sofrido atualizações resultantes do recém e crescente conhecimento científico², com aumento da incidência e prevalência mundial registadas nas últimas décadas³. Mormente diagnosticada em idade pediátrica, existem descritos, atualmente, casos na idade adulta que poderão ser resultado da ausência de um precoce encaminhamento clínico⁴, que como tal determinam uma intrincada abordagem clínica decorrente da vasta heterogeneidade etiológica e variabilidade de apresentação⁵.

Apesar de existirem várias modalidades terapêuticas, o recurso a fármacos estimulantes, dos quais se destaca o metilfenidato⁶, tem vindo a ser usado como primeira linha de tratamento², com o objetivo de melhorar a sintomatologia durante o período escolar e melhorar o desempenho académico⁷, atendendo, essencialmente, à eficácia na redução dos sintomas de base demonstrada a curto prazo.

Atendendo ao aumento dos casos diagnosticados e aos crescentes índices de prescrição farmacológica⁸ é essencial perceber o tipo de repercussões clínicas desta conduta que carecem de esclarecimento e descrição na literatura. Dado que o tratamento desta patologia, sobretudo em casos mais sintomáticos é prolongado no tempo⁹, alguns autores têm vindo a valorizar um conceito mais holístico de resposta ao tratamento que extrapola a simples melhoria sintomática¹⁰ e que têm motivado um novo conceito de remissão de doença que é proposto para a análise das consequências da terapêutica. Trata-se, portanto, de uma análise fulcral, visto que, adicionalmente, em idade pediátrica, o diagnóstico da PHDA está sujeito aos vieses decorrentes da avaliação e parecer de pais e educadores face ao comportamento da criança ou adolescente.

Neste sentido, este artigo de revisão surge com o objetivo de face às circunstâncias anteriormente descritas, descrever as repercussões clínicas do tratamento farmacológico da PHDA, nomeadamente, as relacionadas com a qualidade de vida, psicopatologia global, desempenho académico e desenvolvimento global da criança e adolescente por forma a dar substrato científico que sustente a abordagem terapêutica desta perturbação com recurso a fármacos.

Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

Etiologia

A PHDA tem múltiplas etiologias que resultam da combinação de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos que contribuem para a sua patogénese, que ainda não está totalmente esclarecida¹¹, bem como para o seu fenótipo variado¹².

Genética

Estudos com gémeos demonstram que a componente genética poderá ser uma das desencadeantes etiológicas da doença. Apesar de muitos terem encontrado várias regiões cromossómicas associadas à PHDA, não existe consenso relativamente a genes específicos e eventuais marcadores genéticos de risco, levantando a hipótese de que esta patologia decorra da interação entre múltiplas variantes genéticas⁵. Estudos de associação identificaram genes candidatos para a PHDA como o gene responsável pelo recetor D₄ e D₅ da dopamina, transportador da dopamina, enzima dopamina-hidroxilase, gene transportador da serotonina, recetor 5HT_{1B} da serotonina e a proteína-25 sinaptossomal¹³.

Fatores ambientais

Nestes estão incluídos o stress perinatal e o baixo peso ao nascimento, bem como lesão cerebral traumática grave, tabagismo materno durante a gravidez e severa privação social precoce como potenciais fatores que despoletam esta entidade. Todavia, é fundamentalmente a interação destes com os fatores genéticos que determinam o desenvolvimento da doença, e explicam o porquê de somente algumas crianças apresentarem suscetibilidade a estes fatores e outras não¹³.

Neurobiologia

A nível neurobiológico e neuroquímico, esta entidade relaciona-se com alterações no volume cerebral e disfunção do sistema catecolaminérgico, essencial para a cognição e atividade motora, com destaque para a disfunção na via dopaminérgica aferente e na neurotransmissão noradrenérgica¹⁴.

As áreas mais afetadas por este defeito são o estriado e o córtex pré-frontal. É conhecido o fulcral papel desempenhado pelo estriado (Fig.1), particularmente ao nível do sistema de recompensa, seleção da resposta motora, mas também do controlo das funções executivas¹⁴.

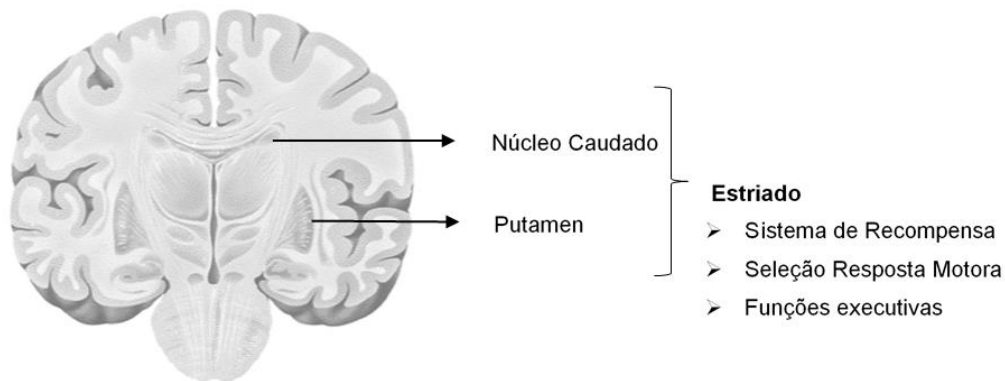


Figura 1 - Funções do Estriado

➤ Sistema de Recompensa

Crianças com PHDA manifestam dificuldades em executar tarefas que não tenham um resultado e recompensa imediatos. Sendo estes pressupostos objetivados pelo facto de existir menos ativação no estriado ventral durante a execução de tarefas que envolvem recompensas em indivíduos com a doença face aos indivíduos controlo. Estes dados levantam a premissa para que se realizem estudos neuro-imagiológicos que foquem o interesse em áreas do sistema límbico como a amígdala e o hipocampo, integrados no sistema de processamento dos estímulos emocionais¹³.

➤ Resposta Motora

Do mesmo modo, verifica-se grande variabilidade do tempo de reação, controlado, sobretudo, pelo núcleo caudado, que nos indivíduos com PHDA se apresenta com volume reduzido relativamente aos indivíduos controlo¹³.

➤ Função executiva

Existe uma redução global do volume do cérebro dos indivíduos com PHDA relativamente ao controlo, essencialmente em áreas envolvidas no controlo cognitivo como o córtex pré-frontal, núcleo caudado, giro cingulado anterior e cerebelo¹³.

Clínica e Diagnóstico

À semelhança de outras patologias psiquiátricas, a intrincada abordagem desta entidade decorre do facto de não existir nenhum parâmetro ou marcador biológico de doença que faça o seu diagnóstico de forma objetiva, estando assim dependente, em última análise, da sensibilidade e perceção individual do clínico¹⁵ perante a descrição do comportamento e sintomatologia da criança ou adolescente. Em contexto pediátrico, estas informações são fornecidas, essencialmente, pelos pais e educadores, que deste modo, acrescentam vieses e

fatores confundentes importantes à orientação diagnóstica clínica, podendo condicionar um sobre ou subdiagnóstico¹⁵ com as suas consequências a nível do tratamento.

Existem trabalhos que enfatizam a importância do adequado diagnóstico e tratamento da PHDA, pelo facto de, na sua ausência, se registarem a longo prazo, face a indivíduos sem doença (controlo), eventos desfavoráveis como seja o insucesso académico, económico e social¹⁶, bem como a maior taxa de mortalidade e acidentes¹⁷. Ressalta-se igualmente a pior performance a nível da condução de veículos e a maior taxa de comportamentos desviantes e infração das leis que normatizam a condução¹⁸. De acrescentar que estas conclusões advêm da comparação de indivíduos com PHDA e controlo (indivíduos sem PHDA), não existindo ainda trabalhos que fizessem um estudo semelhante em indivíduos a fazer terapêutica farmacológica versus outras opções terapêuticas ou que estivessem sem tratamento, por exemplo.

Ainda no que concerne às dificuldades de diagnóstico, existe uma distinção entre PHDA e comportamento expectável de uma criança, que é feita com base na frequência da inadequação do comportamento face à idade e ao QI, e no impacto desta disfunção em diferentes contextos como seja na escola, em casa e durante a realização de outras atividades. Com elevada frequência e resultando como condicionante do diagnóstico, indivíduos com PHDA apresentam várias comorbilidades como seja ansiedade, depressão, perturbação obsessiva e do espectro do autismo¹⁹.

Perante a abordagem destes indivíduos, os critérios de diagnóstico da PHDA segundo o DSM-5²⁰ (Tabela 1), determinam que este seja feito em crianças com menos de doze anos e perante a demonstração de sintomatologia consistente com défice de atenção e ou hiperatividade e ou impulsividade, em dois ou mais ambientes como seja na escola e em casa. Estes comportamentos não devem ocorrer perante um diagnóstico de esquizofrenia ou outro tipo de transtorno psicótico, não sendo melhor explicado por outra perturbação psiquiátrica¹⁵. O supracitado sumaria o critério A que se prende com o diagnóstico dos sintomas chave, o critério B que determina a idade de início dos sintomas, bem como o critério C que determina que este quadro se repercuta em múltiplos contextos. Além destes, o critério D determina que os sintomas interfiram ou reduzam a qualidade do funcionamento a nível social, académico ou ocupacional.

Com a mais recente atualização²⁰, foram acrescentadas possíveis manifestações sintomáticas na adolescência e idade adulta, reduzindo para 5 o número de sintomas necessários para o diagnóstico em cada domínio requerido para adolescentes e jovens adultos com idade igual ou superior a 17 anos.

Tabela 1 - Critérios de Diagnóstico da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (DSM-5)²⁰

<p>DSM-5 – Critério A:</p> <p>Em ambos os domínios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6 sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses, num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento, e tem, diretamente, um impacto negativo sobre as atividades sociais e académicas/profissionais. - Em adolescentes e adultos jovens (≥ 17 anos), ≥ 5 sintomas são obrigatórios. 	<p>1- Desatenção</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Muitas vezes deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido na escola, no trabalho ou durante outras atividades. b) Muitas vezes tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (por exemplo, tem dificuldade em permanecer focado durante as palestras, conversas ou leitura longa). c) Muitas vezes parece não escutar quando lhe dirigem a palavra (por exemplo, a mente parece divagar, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia). d) Muitas vezes não segue instruções e não termina tarefas domésticas, escolares ou no local de trabalho (por exemplo, começa tarefas, mas rapidamente perde o foco e é facilmente desviado). e) Muitas vezes tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (por exemplo, dificuldade na gestão de tarefas sequenciais, dificuldade em manter os materiais e os pertences em ordem, é desorganizado no trabalho, tem má administração do tempo, não cumpre prazos). f) Muitas vezes, evita, não gosta, ou está relutante em envolver-se em tarefas que exigem esforço mental constante (por exemplo, trabalhos escolares ou trabalhos de casa ou para os adolescentes mais velhos e adultos: elaboração de relatórios, preenchimento de formulários, etc.).
---	---

<p>g) Muitas vezes perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, documentos, óculos, telemóveis).</p> <p>h) É facilmente distraído por estímulos externos.</p> <p>i) É muitas vezes esquecido em atividades diárias (por exemplo, fazer tarefas escolares, adolescentes e adultos mais velhos: devolver chamadas, pagar contas, manter compromissos).</p> <p>2- Hiperatividade - impulsividade</p> <p>a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se movimenta na cadeira.</p> <p>b) Muitas vezes levanta-se ou sai do lugar em situações que se espera que fique sentado (por exemplo, deixa o seu lugar na sala de aula, no escritório ou outro local de trabalho, ou em outras situações que exigem que se permaneça no local).</p> <p>c) Muitas vezes, corre ou escala em situações em que isso é inadequado (Em adolescentes ou adultos, esse sintoma pode ser limitado a sentir-se inquieto).</p> <p>d) Muitas vezes é incapaz de jogar ou participar em atividades de lazer calmamente.</p> <p>e) Não para ou frequentemente está a “mil à hora” (por exemplo, não é capaz de permanecer ou fica desconfortável em situações de tempo prolongado, como em restaurantes e reuniões).</p>	
--	--

	<p>f) Muitas vezes fala em excesso.</p> <p>g) Muitas vezes deixa escapar uma resposta antes da pergunta ser concluída (por exemplo, completa frases das pessoas; não espera pela sua vez nas conversas).</p> <p>h) Muitas vezes tem dificuldade em esperar pela sua vez (por exemplo, aguardar em fila).</p> <p>i) Muitas vezes, interrompe ou intrmete-se com outros (por exemplo, intrmete-se em conversas, jogos ou atividades, começa a usar as coisas dos outros sem pedir ou receber permissão).</p>
<p>DSM-5 – Critério B:</p>	<p>Vários sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.</p>
<p>DSM-5 – Critério C:</p>	<p>Vários sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade devem estar presentes em dois ou mais contextos (por exemplo, em casa, na escola ou trabalho, com os amigos ou familiares; ou noutras atividades).</p>
<p>DSM-5 – Critério D:</p>	<p>Há uma clara evidência de que os sintomas interferem ou reduzem a qualidade do funcionamento social, académico ou ocupacional.</p>
<p>DSM-5 – Critério E:</p>	<p>Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico, e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por exemplo, transtorno de humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade).</p>

Do mesmo modo, atendendo à frequência e intensidade dos comportamentos exibidos pelos indivíduos, o mesmo guia (DSM-5) distingue três tipos de apresentações clínicas (Tabela 2):

Tabela 2 - Espectro de Apresentações Clínicas

PHDA de apresentação combinada	Se critério A1 e A2 presentes há mais de 6 meses
PHDA de apresentação predominantemente desatenta	Se critério A1 e 3 ou mais sintomas do critério A2 presentes há mais de 6 meses.
PHDA de apresentação hiperativa/ impulsiva	Se critério A2, sem critério A1, por mais de 6 meses
PHDA não especificada	Todos os casos em que os indivíduos não têm critérios para PHDA ou para quem não há oportunidade suficiente para verificar todos os critérios. OS sintomas de PHDA devem ser associados a disfunção e não ser melhor explicados por outras doenças mentais.

Tratamento

Além da terapêutica farmacológica, também é preconizada em monoterapia ou em associação, uma abordagem psicossocial, na qual se incluem os pais em terapêuticas comportamentais, bem como outras em que há reforço do suporte escolar, como inclusão destes indivíduos em aulas extraordinárias com ajuda de professores e psicólogos. No sentido de perceber quais as modalidades terapêuticas mais frequentemente implementadas nos indivíduos com PHDA, concluiu-se que cerca de 90,8% crianças e adolescentes recebem em algum momento tratamento farmacológico⁸, uma tendência que é de particular preocupação visto que neste estudo foram incluídas crianças com menos de seis anos, para as quais se recomenda uma abordagem não farmacológica.

Apesar da fisiopatologia não estar completamente elucidada, vários estudos demonstram que o tratamento com estimulantes atenua os sintomas de hiperatividade e déficit de atenção¹¹ e que como tal, os pressupostos da terapêutica farmacológica, fundamentam aspetos da fisiopatologia que assentam numa disfunção neurobiológica no sistema catecolaminérgico em circuitos neuronais específicos. Não obstante, na última década têm vindo a emergir estudos que suportam o uso de fármacos não estimulantes, porém são os fármacos estimulantes de longa-duração de ação que permanecem como primeira linha no tratamento da PHDA²¹.

É conhecido que as classes de fármacos estimulantes bloqueiam a recaptação da dopamina e noradrenalina pelos neurónios pré-sinápticos, aumentando assim a quantidade destas aminas na fenda, atuando, indiretamente, como agonistas catecolaminérgicos (Fig. 2).

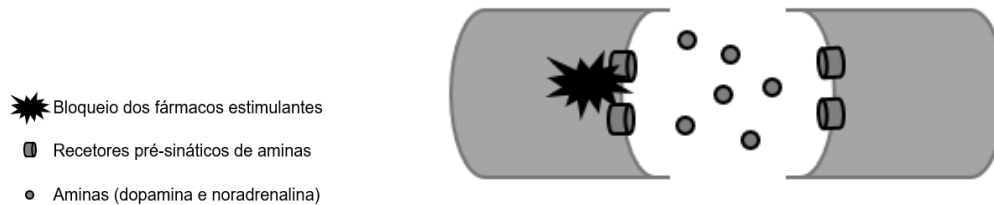


Figura 2 - Mecanismo de Ação dos Fármacos Estimulantes.

O metilfenidato, pertencente à classe de fármacos estimulantes, é o mais utilizado para o tratamento farmacológico da PHDA. Ao bloquear a recaptação da dopamina e noradrenalina, é capaz de modular domínios cognitivo-comportamentais nos indivíduos com esta patologia²²(Fig. 3). Um outro mecanismo proposto para este fármaco é a inibição de um mediador específico no estriado, o DAT, que é ocupado pelo metilfenidato, que assim, bloqueia a sua ação e amplifica a neurotransmissão dopaminérgica. Apesar de parecer um contrassenso, é a maior disponibilidade de dopamina a nível da fenda sináptica, que permite a ativação dos receptores D₂ pré-sinápticos, reduzindo o trigger de impulso necessário ao aumento desta que, assim, irá reduzir a estimulação dos receptores D₁ e D₂ a nível do neurónio pós-sináptico, reduzindo, deste modo, a hiperatividade. O bloqueio do DAT pelo metilfenidato¹⁴ (Fig. 4) promove uma estimulação mais ordenada das células do estriado pela redução do estímulo necessário à produção de dopamina, e como tal há melhoria da realização de tarefas que exigem mais atenção, diminuindo os índices de distração.

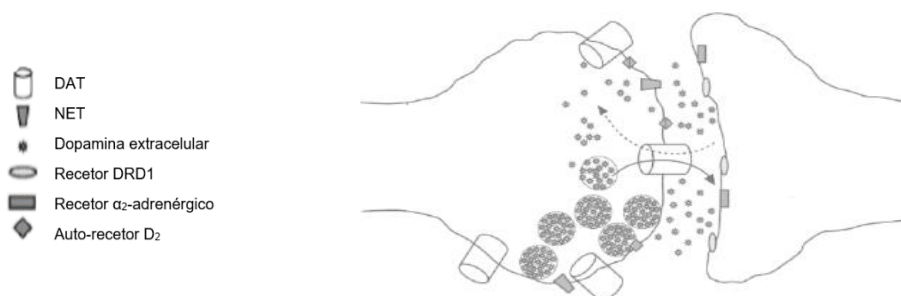


Figura 3 - Neurotransmissão Dopaminérgica Após Estímulo em Indivíduos com PHDA

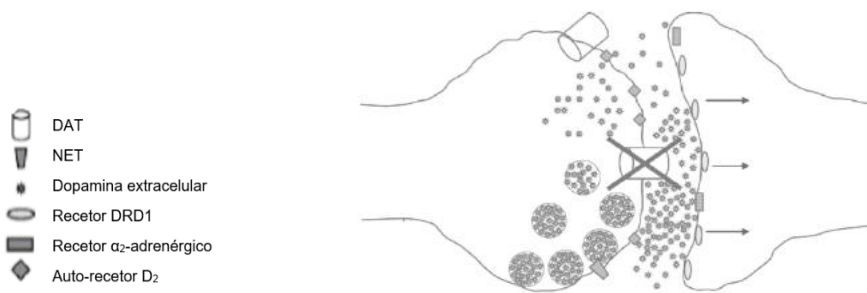


Figura 4 - Neurotransmissão Dopaminérgica Após Estímulo em Indivíduos sob Terapêutica com Metilfenidato

O tratamento farmacológico é deste modo preconizado e indicado como primeira linha em casos de sintomatologia severa, algo que pelos estudos já referidos nem sempre é respeitado. De salientar ainda que a terapêutica com recurso a fármacos estimulantes não é isenta de reações adversas (Tabela 3), e há que considerar algumas das mais frequentes.

Tabela 3 - Reações Adversas aos Fármacos Estimulantes para Sintomas de PHDA

Reações adversas comuns	Reações adversas raras
Problemas na higiene do sono	Perturbações da função cardiovascular
Alterações no crescimento	Epilepsia e ataques epiléticos associados
Tiques	Risco de suicídio ou ideação suicida

Métodos

Tratando-se de uma revisão sistemática, foram consultadas a base de dados da PubMed, utilizando como termos MeSH: "attention deficit disorder with hyperactivity", "drug therapy", "treatment outcome" e "child", restringindo a pesquisa aos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Usando a mesma estratégia de pesquisa foram também consultados os seguintes recursos: Embase e Cochrane Library. Foram selecionados todos os artigos decorrentes desta pesquisa publicados na última década, entre 2008 e até ao 1º semestre de 2018.

Desta análise, foram encontrados 888 estudos realizados nos últimos 10 anos que se enquadravam nos termos da pesquisa. Após eliminação de duplicados, ficaram 796 artigos para análise. Da leitura do título e *abstract* foram excluídos 685 por não se adequarem ao objetivo do trabalho e aos critérios de elegibilidade infracitados, restando 111 artigos que foram adquiridos e lidos na sua plenitude para avaliação mais detalhada. (Fig.5)

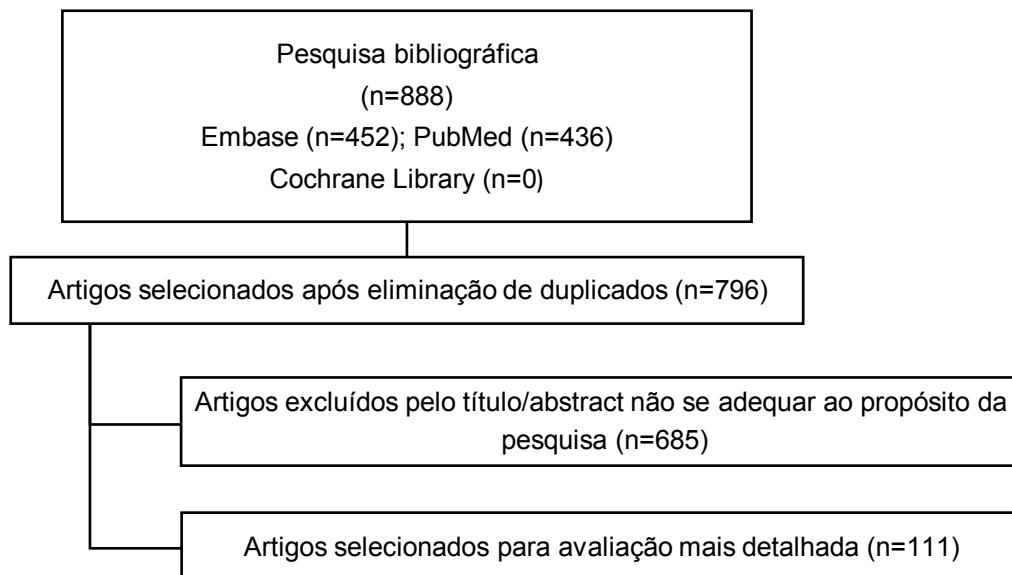


Figura 5 - Fluxo de Tratamento da Pesquisa Bibliográfica

Critérios de Elegibilidade

Critérios de Seleção

De modo a filtrar a informação pertinente foram utilizados critérios de exclusão:

Estudos com psicopatologia concomitante;

Estudos com utilização concomitante de outros fármacos que pudessem alterar o curso e resposta da doença à terapêutica farmacológica para a PHDA e como tal, condicionar as suas repercussões;

Estudos de análise, aferição e comparação da eficácia dos fármacos relacionada com os vários tipos de formulações terapêuticas;

Estudos de comparação de eficácia fármaco versus outro fármaco;

Estudos de comparação de repercussões fármaco versus outro fármaco;

Estudos sobre os resultados do tratamento na redução da sintomatologia principal e eficácia a curto prazo;

Estudos de fase III de fármacos propostos para a terapêutica da PHDA.

Tipos de estudos

Foram selecionadas revisões sistemáticas, bem como trabalhos retrospectivos e prospectivos.

Análise das repercussões clínicas

Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram construídas tabelas que resumem a sua informação, de acordo com o tipo de repercussões ajustadas ao objetivo deste trabalho, nomeadamente qualidade de vida, psicopatologia global, desempenho académico e desenvolvimento global da criança.

Resultados

Assim, da análise mais detalhada dos 111 trabalhos, selecionaram-se 34 artigos (Fig. 6) que cumprem todos os critérios de elegibilidade previamente definidos. Destes, oito são revisões sistemáticas, seis são estudos retrospectivos, sendo os restantes 20 estudos prospetivos.

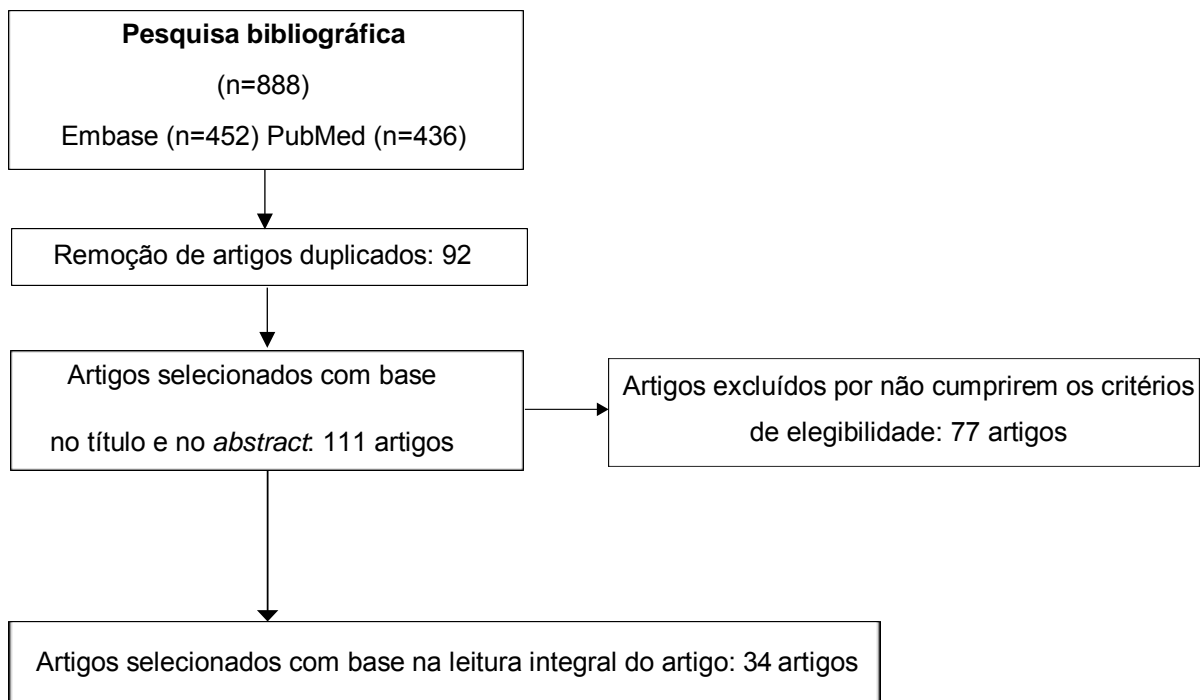


Figura 6 - Processo de Seleção dos Resultados da Pesquisa Bibliográfica

Apresentados alguns dos fatores etiológicos, explanada a sua clínica e o diagnóstico, bem como as opções terapêuticas, seria expectável abordar o prognóstico da PHDA.

No entanto, nesta entidade, o prognóstico, permanece, ainda, por determinar.

Foram avaliados artigos que visaram as repercussões clínicas da terapêutica farmacológica, nos seguintes domínios:

Psicopatologia Global

Os indivíduos com PHDA têm frequentemente comorbilidades psiquiátricas associadas. A psicopatologia associada a esta entidade, como já referido, determina eventos desfavoráveis a longo prazo, contudo não existe substrato científico que avalie inequivocamente o impacto que a terapêutica farmacológica possa evidenciar nesta dimensão, nomeadamente no que concerne à dinâmica das relações sociais e interpessoais destes indivíduos, bem como às alterações de conduta e à maior taxa de comportamentos desviantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados a nível da Psicopatologia Global

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Psicopatologia Global
Gumustas, F.	J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017	Prospetivo	126	<ul style="list-style-type: none"> - Não se encontraram diferenças significativas na empatia e reconhecimento de expressões faciais nos indivíduos com PHDA sob terapêutica farmacológica e controlos sem patologia. O tratamento farmacológico nos indivíduos com PHDA melhora a capacidade de reconhecimento facial de emoções como fúria e tristeza ($p<0,001$ e $p<0,05$).
Coughlin, C.G.	J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015	Revisão	2959/23	<ul style="list-style-type: none"> - O risco de ansiedade associado à utilização de fármacos estimulantes na PHDA foi inferior ao verificado no grupo placebo (risco relativo [RR]=0,86 [Intervalo de Confiança a 95% (IC 95%) =0,77; 0,95], $p<0,05$).
Gurkan, K.	J Psychofarmacol, 2010	Prospetivo	45	<ul style="list-style-type: none"> - Observou-se uma redução dos sintomas de depressão durante a terapêutica farmacológica $p=0,001$; redução dos sintomas de ansiedade $p=0,000$; redução não significativa nos comportamentos obsessivo-compulsivos, $p>0,05$; - Não existe correlação entre a redução dos sintomas de PHDA e as reduções nos sintomas de depressão e ansiedade, $p=0,82$.
Abuso de Substâncias				
Hammerness, P.	J Pediatr, 2013	Prospetivo	154	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de indivíduos fumadores encontrados neste estudo foi similar à observada nos indivíduos sem PHDA e nos com PHDA sob terapêutica farmacológica (7,1% versus 8,0% versus 10,9%, respetivamente; $p>0,20$). Quanto à percentagem de fumadores nos indivíduos sob terapêutica farmacológica face aos indivíduos com PHDA não medicados, os resultados são de 7.1% versus 19.6%, respetivamente; $p<0,01$). - Estes dados permaneceram significativos, após ajuste de confundentes como o QI e outra psicopatologia associada como ansiedade, dependência de álcool, depressão major, perturbação bipolar, etc. (todas $p<0,05$), mas não quando se associavam transtornos de conduta e abuso de álcool e drogas (todas $p>0,05$);

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Abuso de Substâncias
Mannuzza, S.	Am J Psychiatry, 2008	Prospetivo	176	<ul style="list-style-type: none"> - A variável em estudo que demonstrou relação significativa com o abuso de substâncias, nomeadamente não alcoólicas (canábis, opiáceos, cocaína, etc.) foi a idade de iniciação do tratamento farmacológico, ($p<0,04$). - Os participantes que iniciaram abuso de substâncias ($n=65$) foram submetidos a tratamento farmacológico numa idade mais tardia relativamente àqueles que nunca desenvolveram abuso de substâncias não alcoólicas ($n=111$) (média=9,10 [Desvio Padrão=1,74] anos versus 8,52 [Desvio Padrão=1,55] anos, ($p=0,02$)).
Ideação Suicida				
Liang, S. H. Y.	Res Dev Disabil, 2018	Retrospectivo	84898	<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos com PHDA sob terapêutica farmacológica por ≥ 90-180 dias evidenciam uma diminuição do risco de suicídio, após ajuste de fatores confundentes (<i>hazard ratio</i> (HR)=0,41, Intervalo de Confiança a 95% (IC 95%) =0,19–0,90; naqueles sob tratamento farmacológico >180 dias (HR=0,28, IC 95%=0,17–0,48). - Redução do risco de suicídio em 59% dos indivíduos sob terapêutica farmacológica durante um período de 90-180 dias; redução de 72% naqueles sob tratamento farmacológico superior a 180 dias;
Davies, M.	Eur Psychiatry, 2017	Retrospectivo	4509	<ul style="list-style-type: none"> - Os resultados demonstraram que o período após início da terapêutica farmacológica não se associa a aumento da incidência de ideação suicida comparativamente ao período que antecede o início do tratamento ($p=0,104$). - A análise estratificada por idade aponta para uma diminuição do risco de ideação suicida após o início da terapêutica farmacológica comparativamente ao período que antecede o início da terapêutica (12–18 anos; $p=0,013$), enquanto que existe um aumento (não-significativo) do risco em indivíduos mais jovens (2–11 anos; $p=0,493$). Deste modo, é possível existir uma associação entre o início da terapêutica e a ideação suicida ser modificado pela idade ($p=0,0237$). - Durante algum momento durante o tratamento farmacológico, 60 indivíduos reportaram ter experienciado ideação suicida, incidência=1,3%; que contrasta com o facto de se considerar uma reação adversa rara (<1%).
Capuano, A.	Expert Opin Drug Saf, 2014	Revisão	7	<ul style="list-style-type: none"> - Da análise destes casos foi possível concluir que todos os indivíduos desenvolveram ideação suicida durante o tratamento farmacológico, sobretudo após aumento da dose do fármaco.

Desempenho Académico

A opção de recorrer a fármacos estimulantes, teve como objetivo inicial ajustar o comportamento da criança ao contexto da sala de aula, promovendo a diminuição da sintomatologia durante o período escolar e melhorar o desempenho académico⁷, atendendo, essencialmente, à sua eficácia na redução a curto-prazo dos sintomas de base.

Assim, e de modo a perceber as repercussões do tratamento farmacológico ao nível do desempenho académico, apresenta-se em resumo a Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados ao nível do Desempenho Académico

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Desempenho Académico
Langberg, J. M.	Clin Child Fam Psychol Rev, 2012	Revisão	8721/9	<ul style="list-style-type: none"> - Pouca melhoria na aprendizagem de magnitude questionável em termos de significância clínica e educacional; - Dados sobre desempenho académico relacionados com retenção escolar são de interpretação mais complexa; - Vantagem modesta nos indivíduos medicados não é significativa face aos indivíduos sem PHDA, porém nestes as capacidades linguísticas (leitura) superiorizavam-se aos indivíduos com PHDA sem farmacoterapia ($p=0,04$); - Os autores denotam também que não existe associação entre a medicação para a PHDA e o desempenho académico ($p>0,10$)
Mendez, L.	Int J Psychiatry Clin Pract, 2011	Prospetivo	228	<ul style="list-style-type: none"> - Não existe uma correlação positiva entre a redução dos sintomas de PHDA e melhoria do desempenho académico ($p=0,293$), apesar de após o início da terapêutica se registarem melhorias sintomáticas da doença e das avaliações nos domínios das ciências, línguas e matemática ($p<0,001$).
Powers, R. L.	J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008	Prospetivo	90	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria observável do desempenho académico nos indivíduos sob terapêutica farmacológica face aos não tratados ($p<0,05$). - Vantagem modesta nos indivíduos medicados não é significativa face aos indivíduos sem PHDA;
Prasad, V.	Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013	Revisão	2110/43	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria da capacidade de conclusão de tarefas escolares - porém não existe correlação clara com tarefas em domínios específicos, como por exemplo, aritmética; - Diminuição do tempo despendido a executar tarefas solicitadas; - Melhoria do comportamento na sala de aula;
Hellwig- Brida, S.	J Child Adolesc Psychopharmacol, 2011	Prospetivo	67	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo sob terapêutica farmacológica demonstrou uma redução significativa nos sintomas que interferem com o comportamento dos indivíduos com PHDA, sendo esta melhoria reportada por pais e professores, porém não se encontra correlação entre a melhoria do comportamento e alterações dos parâmetros cognitivos;

					<ul style="list-style-type: none"> - Houve melhoria do tempo de realização das tarefas em ambos os grupos; (explicada pela frequência da realização das avaliações). - Memória de trabalho e velocidade de processamento de informação: não se observaram diferenças significativas; - Melhoria limitada ou ausente do tratamento farmacológico no desempenho nos testes de atenção; - Melhoria significativa da capacidade verbal e oratória; - Usaram-se questionários para avaliar o desempenho acadêmico: <i>Verbal Intelligence Quotient (IQ) test, Performance IQ (PIQ) test, Full Scale IQ (FSIQ) test.</i> - Após 6 meses sob terapêutica farmacológica no grupo de intervenção: aumento na pontuação do PIQ e FSIQ ($p<0,05$); aumento na pontuação no Verbal IQ ($p<0,05$), PIQ ($p<0,01$), e FSIQ ($p<0,01$); aumento da pontuação do PIQ ($p<0,01$). - No grupo controle, não medicado, não se registraram diferenças estatísticas. - Dificuldades na escrita e caligrafia: maioria dos indivíduos com dificuldades, continuou a demonstrá-las, apesar da introdução da medicação; - Melhoria da caligrafia determinada pela melhoria na capacidade de integração visomotora ($\beta=0,07-0,10$; $p<0,001$); - O tratamento farmacológico foi superior ao placebo nos seguintes domínios: Memória executiva (DMS - Diferença média standardizada)=0,26, Intervalo de confiança a 95% (IC 95%)=-0,39 para -0,13; Memória não executiva, DMS=0,60, IC 95%=-0,79 para -0,41; Tempo de reação, DMS 0,24, IC 95%=-0,33 para -0,15; Tempo de variabilidade de resposta, SMD=0,62; IC 95%=-0,90 para -0,34; Inibição da resposta, DMS=0,41, IC 95%=-0,55 para -0,27. - Face aos indivíduos sem PHDA, ainda que sob terapêutica farmacológica, os indivíduos com PHDA apresentam taxas mais elevadas de: <ul style="list-style-type: none"> - Ausência não justificada (ratio de incidência ajustada [IRR], 1,16; IC 95%=1,14-1,19) e exclusão (IRR=5,79; IC 95%=5,45-6,16); - Necessidade de apoio educacional especial (<i>odds ratio</i> [OR]=8,62; IC 95%=8,26-9,00); pior desempenho acadêmico (OR=3,35; IC 95%=3,00-3,75), maior probabilidade de abandonar a escola antes dos 16 anos (1546 [64,3%] versus 61235 [28,4%]);
Zhang, L.	J Clin Psychopharmacol, 2011	Prospectivo	237		
Brossard-Racine, M.	J Atten Disord, 2015	Prospectivo	49		
Coghill, D. R.	Biol Psychiatry, 2014	Revisão	60		
Fleming, M.	JAMA Pediatr, 2017	Retrospectivo	766244		

Impacto no Desenvolvimento Global da Criança e Adolescente

Neste segmento, apresentam-se os resultados dos estudos que focaram a sua atenção em aspetos que estão condicionados pelo tratamento farmacológico na PHDA e que influenciam muitas vezes a abordagem destes indivíduos, pois, frequentemente, se tratam de reações adversas que impedem a continuidade da terapêutica.

Qualidade do Sono

Uma das principais e mais frequentes reações adversas ao tratamento de primeira linha nos indivíduos com PHDA está relacionada com alterações da higiene do sono, pelo que importa explorar os resultados dos estudos que se debruçaram sobre este tópico (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados a nível da Qualidade do Sono

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Qualidade do sono
Corkum, P.	J Pediatr Psychol, 2008	Prospetivo	21	<ul style="list-style-type: none"> - Os dados da actigrafia registaram uma redução significativa no tempo total de sono ($p<0,001$), com as crianças a dormir, em média, menos de 57 minutos quando sob terapêutica farmacológica comparado com o período sem medicação. Redução que se deve ao aumento significativo na latência de início do sono ($p<0,001$) que passou, em média, de 26 minutos quando sem tratamento farmacológico para 65 minutos sob tratamento; - Sem evidência estatística significativa relativamente a alterações relativas a despertares noturnos ($p=0,60$) ou eficiência do sono ($p=0,92$), atividade média durante o sono ou variabilidade da mesma ($p=0,34$, e $p=0,56$, respetivamente); - Os diários de sono preenchidos pelos pais corroboram os dados objetivos da actigrafia relativamente à redução do sono durante a noite e a maior latência de início do sono verificado quando sob tratamento farmacológico ($p<0,001$ e $p<0,001$, respetivamente), mas sem relevância estatística quanto a despertares noturnos ($p=0,71$).
Giblin, J. M.	J Atten Disord, 2011	Prospetivo	24	<ul style="list-style-type: none"> - Não se encontraram diferenças significativas registadas na actigrafia, sendo que o tratamento se associou a maior eficiência no sono, porém não atingindo significância estatística; - A terapêutica farmacológica foi também responsável pela redução significativa do número de acordares após o início do sono (NAAIS); ($p<0,0001$) comparativamente ao período que antecedeu o início da terapêutica.
Tomós Vila, M.	An Pediatr, 2010	Prospetivo	114	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados baseados num questionário (18 questões) preenchido pelos pais que visa caracterizar o sono dos indivíduos com PHDA. As diferenças encontradas antes e após o tratamento farmacológico, referem-se a uma redução significativa a nível de fenómenos de enurese ($p=0,012$), sonambulismo ($p=0,02$) e somniloquia ($p=0,000$); - Registou-se um aumento da latência do sono de aproximadamente 4 minutos após o início da terapêutica farmacológica, que não foi significativa.

Alterações no Crescimento

Uma outra variável avaliada e frequentemente implicada como uma consequência nefasta ao desenvolvimento saudável dos indivíduos sob terapêutica farmacológica, prende-se com a possibilidade de, a longo prazo, existir compromisso no crescimento e desenvolvimento global da criança, pelo que foram também revistos estudos que exploram as consequências desta, sobretudo ao nível dos parâmetros que são avaliados ao longo do crescimento das crianças (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados a nível do Crescimento

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Alterações no Crescimento
Moungnoi, P.	J Med Assoc Thailand, 2011	Retrospectivo	96	<ul style="list-style-type: none"> - A variável peso avaliada aos 6 meses, 1, 2, 3, 4 e 5 anos após início da terapêutica farmacológica não foi afetada; - Verificou-se uma diminuição da variável altura aos 6 meses após início da farmacoterapia ($p<0,05$) que ao longo do tratamento não foi estatisticamente significativa. A redução verificada nos primeiros 6 meses foi compensada mais tarde, durante o período da adolescência.
Powell, S. G.	Child Adolesc Psychiatry Mental Health, 2015	Prospectivo	410	<ul style="list-style-type: none"> - Verificou-se uma redução significativa do z-score para a variável altura e peso desde o início do estudo (sem tratamento farmacológico instituído) até às sucessivas avaliações ($p<0,0001$); - Os z-scores para a variável altura reduziram de forma significativa desde o início do estudo (sem tratamento farmacológico instituído) até às sucessivas avaliações ($p<0,003$ a $p<-0,001$); - Os z-scores não mostraram um efeito rebound tempo-dependente nos últimos períodos de avaliação das variáveis do crescimento.
Poulton, A.	Int J Pediatr Endocrinol, 2012	Prospectivo	34	<ul style="list-style-type: none"> - Registraram-se reduções significativas ao longo dos 3 anos nos z-scores ajustados para o sexo e altura a nível da massa magra, conteúdo mineral ósseo, densidade mineral óssea e gordura central total ($-0,84\pm0,86$, $p=0,003$; $-0,55\pm0,31$, $p<0,0001$; $-0,41\pm0,28$, $p<0,0001$ e $-0,55\pm0,62$, $p=0,006$, respetivamente); - Nos primeiros 6 meses, observou-se perda de gordura de $1,4\pm0,96$ kg (gordura total $5,7\pm3,6$ a $4,3\pm3,1$ kg, $p<0,001$); - A nível do turnover ósseo e do seu marcador (pró-peptídeo do colagénio tipo I) identificou-se uma redução significativa nos primeiros 3 meses após início da farmacoterapia (564 ± 202 to 458 ± 96 ng/ml, $p=0,019$) que foi totalmente recuperada ao fim dos 3 anos (619 ± 276 ng/ml).
Howard, J. T.	J Pediatr Orthop, 2017	Retrospectivo	5315	<ul style="list-style-type: none"> - Após padronização dos valores de DMO, registaram-se diferenças significativas nos indivíduos sob terapêutica farmacológica para a PHDA relativamente ao grupo controlo sem medicação de $0,4855$ ($\pm 0,27$; $p<0,001$) para osso femoral (total), $0,4671$ ($\pm 0,27$; $p<0,001$) e $0,3947$ ($\pm 0,29$; $p<0,01$) para a coluna lombar;

Harstad, E. B.	Pediatrics, 2014	Em 2 fases: 1ª fase: Retrospectivo e 2ª fase: Prospetivo	1020	<p>- Em comparação com o controlo (crianças sem farmacoterapia), as crianças sob terapêutica farmacológica para a PHDA obtiveram mais valores na faixa osteopélica nos estudos da DMO (38,3% vs. 21,6%, $p < 0,01$).</p> <p>- Não se regista associação entre a PHDA em si ou o tratamento farmacológico e eventuais diferenças em termos da idade em que se atinge o pico de crescimento em altura (PCA) e a altura final em idade adulta;</p> <p>- Nos rapazes sob terapêutica farmacológica, a idade média com que atingiam o PCA foi significativamente mais tarde do que no grupo sem terapêutica, $p = 0,002$. Além disso, encontrou-se uma correlação entre a duração do tratamento antes do PCA e idade no PCA ($r=0,21$, $p=0,01$). Em suma, apesar destas associações não há correlação entre a duração cumulativa do tratamento farmacológico e a altura final em idade adulta (indivíduos do sexo masculino: $r=20,02$; $p=0,83$; indivíduos do sexo feminino: $r=0,03$, $p=0,84$);</p> <p>- Nos 59 casos acompanhados durante 3 anos houve uma redução não significativa, porém quase estatisticamente relevante, do z-score da altura do início (0,48) para o final (0,33) do tratamento ($p=0,06$).</p>
Poulton, A. S.	Int Clin Psychopharmacol, 2016	Prospetivo	95	<p>- Após 3 anos, os indivíduos com PHDA sob terapêutica farmacológica adquiriram significativamente menos peso e atingiram uma altura inferior ($p < 0,01$) à dos indivíduos controlo (irmãos), com a perda de peso nos primeiros 6 meses a ser de cerca de (0,6±2,2 kg, $p=0,046$);</p> <p>- Maior peso na avaliação inicial associou-se a maior perda ponderal ($r=-0,47$, $p < 0,001$, $n=58$, e $r=-0,26$, $p=0,036$, $n=64$, após 1 e 6 meses, respetivamente);</p> <p>- O padrão de mudança nos z-scores de altura e peso ao longo do tempo foram modificados pela idade à avaliação inicial (p para interação=0,011 e 0,028, respetivamente), com crianças mais novas a evidenciar maior redução nos z-scores.</p>
Trzepacz, P. T.	Curr Med Res Opin, 2011	Prospetivo	416	<p>- Não se encontraram diferenças estatísticas significativas entre o grupo com PHDA sob tratamento farmacológico e o placebo em termos de maturação sexual, avaliada pelo estadio de Tanner;</p> <p>- Durante os 15 meses, a variável altura, (em cm) foi de 3,23±2,84 no grupo sob terapêutica farmacológica e de 4,22±3,88 no grupo placebo ($p < 0,01$). A variável peso (kg) foi de 1,86±2,87 no grupo sob terapêutica farmacológica e 4,64±4,63 no grupo placebo ($p < 0,01$).</p>

Alterações da Função Cardiovascular

Ainda que reportadas como reações adversas raras ao tratamento, as perturbações do aparelho cardiovascular, foram também alvo de escrutínio, dado que a longo prazo, podem contribuir para a deterioração da função cardiovascular, que nos países desenvolvidos se apresenta como a principal causa de morte (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultados a nível da Função Cardiovascular

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Alterações da Função Cardiovascular
Hennissen, L.	CNS Drugs, 2017	Revisão	18	<p>- As variáveis avaliadas antes e após o início da terapêutica farmacológica foram a alteração da Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e a Frequência Cardíaca (FC). A nível da PAS todos se associaram a aumento da PAS (Metilfenidato: Diferença standardizada média (DSM)=0,25, Intervalo Confiança a 95% (IC 95%)=0,08-0,42; $p<0,01$; Anfetamina: DSM=0,09, IC 95%=0,03-0,15; $p<0,01$; Atomoxetina: DSM=0,16, IC 95%=0,04-0,27; $p=0,01$).</p> <p>- O tratamento com Anfetamina e Atomoxetina registaram um aumento estatisticamente significativo da PAD ([DSM]=0,16, IC 95%=0,03-0,29; $p=0,02$, [DSM]=0,22, IC 95%=0,10-0,34; $p<0,01$, respetivamente), bem como da FC ([DSM]=0,37, IC 95%=0,13-0,60; $p<0,01$; [DSM]=0,43, IC 95%=0,26-0,60; $p<0,01$).</p>
Negrao, B. L.	Cardiovasc J Afr, 2009	Prospetivo	19	<p>- Foram encontradas diferenças significativas nos indivíduos sob terapêutica farmacológica a nível da Pressão Arterial Sistólica (PAS), $p<0,001$ e Diastólica (PAD), $p=0,02$. Durante o tratamento registaram-se valores significativamente mais altos para a PAS (111,53±7,93 mmHg versus 95,00±7,64 mmHg) e diastólica (69,74±8,77 mmHg versus 65,95±5,97 mmHg).</p> <p>- Relativamente ao ECG obtido no período prévio à exposição à terapêutica farmacológica os indivíduos com PHDA registaram diferenças significativas a nível do intervalo RR ($p=0,003$), FC ($p=0,007$), intervalo QT ($p<0,001$) e intervalo JT ($p<0,001$).</p>
Sert, A.	Cardiol Young, 2012	Prospetivo	40	<p>- As variáveis avaliadas antes e após o início da terapêutica farmacológica foram a alteração da Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e a Frequência Cardíaca (FC), Intervalo QT corrigido, dispersão do QT e Função Ventricular Esquerda.</p> <p>- Registou-se uma diminuição da PAS e FC, porém sem significado estatístico. Intervalo de QT máximo aumentou, $p<0,046$; QT mínimo, Intervalo QT corrigido e Dispersão do QT registaram um aumento não significativo.</p> <p>- Registou-se uma diminuição não significativa da Fração Ventricular esquerda sem significado estatístico.</p>

Tanidir, I. C.	Pediatr Int, 2015	Prospectivo	41	<p>- Das variáveis estudadas antes e após o início da terapêutica farmacológica, registaram-se diferenças significativas a nível da dispersão da Onda P (em milissegundos, ms), $p=0,015$; Duração do QRS (ms), $p=0,033$; Frequência Cardíaca Máxima (batimentos por minuto), $p=0,008$; Frequência cardíaca média (batimentos por minuto), $p=0,0001$; Intervalo RR mínimo (ms), $p=0,009$; N° total de batimentos cardíacos (24h), $p=0,002$;</p> <p>- Registaram-se perturbações do ritmo cardíaco em 3 indivíduos. Houve 1 caso de taquicardia supraventricular, que motivou abandono do estudo.</p>
Winterstein, A. G.	BMJ, 2012	Retrospectivo	1 219 847	<p>- Não se evidenciam, a curto-prazo, eventos cardíacos graves (morte súbita cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e arritmias ventriculares) decorrentes da terapêutica farmacológica.</p> <p>- Dos (66) eventos graves registados não se identificou associação com a terapêutica farmacológica com estimulantes (<i>hazard ratio</i>=0,75, IC 95%=0,31-1,85).</p>

Qualidade de Vida

Atendendo a que a PHDA se trata de uma doença crónica à qual se associam frequentemente outras comorbilidades, o seu tratamento além de melhorar os sintomas principais da PHDA, deveria, a longo prazo melhorar o comportamento das crianças e a sua adequação ao desempenho funcional ao nível da vida social, em contexto escolar e noutras atividades. Atendendo a esta premissa os resultados encontrados seguem-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados a nível da Qualidade de Vida

Autor	Revista, Ano	Tipo de estudo	Nº participantes/ Nº estudos (revisão)	Qualidade de Vida
Coghill, D.	CNS Drugs, 2010	Revisão	25	<ul style="list-style-type: none"> - Os estudos avaliados neste trabalho demonstram um efeito positivo na qualidade de vida (QDV) a curto-prazo nas crianças e adolescentes sob terapêutica farmacológica na PHDA. - Com base em questionários preenchidos pelos pais, alguns estudos demonstraram melhorias na QDV nos indivíduos sob terapêutica farmacológica com anfetaminas ($p < 0,0001$). - O fármaco mais estudado, a atomoxetina, demonstra melhoria na QDV a curto-prazo, faltando evidência a longo-prazo.
Coghill, D. R.	Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017	Revisão	34	<ul style="list-style-type: none"> - Só 12 trabalhos incidiam sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde (QDVR) reportada pelos procuradores dos indivíduos sob farmacoterapia para a PHDA, 10 com significado estatístico ($> 0,5$) face ao placebo. Nestes e nos estudos que avaliavam as consequências funcionais/comportamentais, o efeito era sempre inferior relativamente ao relacionado com a redução dos sintomas de PHDA sob tratamento farmacológico versus placebo, sendo $> 0,5$ em praticamente todos os estudos deste artigo de revisão. - Em estudos de curta duração, verificou-se a superioridade da medicação estimulante de longa duração ($\geq 0,8$) versus placebo no que concerne à QDVR e às consequências funcionais/comportamentais. Quanto à medicação não estimulante, estes efeitos não se verificaram, estando $< 0,5$ em vários estudos.

Discussão

Nesta secção debatem-se alguns dos pontos que a elaboração deste trabalho e os seus respetivos resultados podem evocar.

O primeiro, prende-se com a pertinência deste artigo de revisão bem como com a quantidade de estudos que satisfizeram o seu propósito e que cumpriram os seus critérios de elegibilidade. Atendendo a que se trata de uma entidade cuja primeira descrição mais próxima da atual aponta para meados do século XX, e cujo tratamento farmacológico de primeira linha é desde 1954, o metilfenidato, esperar-se-ia que as dúvidas levantadas sobre a robustez do substrato científico que apoia a farmacoterapia desta entidade no recente trabalho Storebo *et al*² não existissem. Daí que se coloquem outras questões como, por exemplo, o que poderá ser limitante no seguimento clínico dos indivíduos com PHDA sob terapêutica farmacológica? É, portanto, conveniente proceder à súmula discussão dos que focam as repercussões da terapêutica farmacológica em alguns dos aspetos vitais do desenvolvimento global em idade pediátrica.

Psicopatologia Global

Abordando de forma individual os trabalhos, temos que a nível da psicopatologia global e no que concerne à terapêutica de primeira linha com recurso a fármacos estimulantes, pouco se conhece sobre o impacto desta nas comorbilidades que mormente se associam à PHDA e consequentemente influenciam mudanças na qualidade de vida destes indivíduos, colocando-se a questão se as melhorias são pela diminuição da sintomatologia de base ou pela melhoria da psicopatologia concomitante? Uma outra questão que a terapêutica farmacológica disponível na PHDA levanta é a possibilidade de existir um efeito *rebound*, algo que ainda não está evidentemente descrito, mas que poderá ser entendido como uma deterioração do estado basal destes indivíduos com uma maior propensão para desenvolver estados de ansiedade, labilidade emocional e comportamentos obsessivo-compulsivos. Neste espetro, a propensão para se desenvolverem comportamentos associados ao abuso de substâncias, é também uma problemática ainda pouco estudada. Em última análise, percecionada como o culminar de toda a psicopatologia e do impacto negativo desta no desenvolvimento holístico destes indivíduos está a ideação suicida e a possibilidade de a terapêutica farmacológica interferir a este nível.

Dos estudos apresentados²³⁻²⁵, nenhum demonstra claramente a superioridade da terapêutica farmacológica face à redução ou melhoria da psicopatologia associada, porém a revisão de Coughlin *et al*²³ explanada nos resultados demonstra uma redução favorável do risco de ansiedade associado à farmacoterapia com estimulantes. Paralelamente, o trabalho

prospetivo de Gurkan *et al*⁴ denota a não correlação entre a redução dos sintomas de PHDA e a conseqüente redução dos sintomas de depressão e ansiedade. O que mais uma vez ressalta a dificuldade em perceber a etiologia e o impacto das comorbidades psiquiátricas nesta patologia.

Abuso de Substâncias

No que concerne ao abuso de substâncias^{26, 27}, poder-se-á concluir que a terapêutica farmacológica, sobretudo se iniciada precocemente poderá, favoravelmente, evitar este tipo de comportamentos, porém a este nível, apenas se encontraram dois trabalhos com uma amostra pouco significativa, sendo que um deles seguiu um desenho open label²⁷, no qual ambos os investigadores e participantes sabiam o tipo de tratamento que estaria a ser administrado. Mais uma vez os estudos poderiam ser mais consistentes, mas paralelamente e apesar de se tentarem excluir comorbidades psiquiátricas nos participantes, houve necessidade de ajustar estes confundentes, que invariavelmente, acompanham estes indivíduos.

Ideação Suicida

Nos estudos que se focaram na possibilidade de existir alguma correlação entre a terapêutica farmacológica para a PHDA e a ideação suicida²⁸⁻³⁰ conclui-se, nos estudos retrospectivos de Liang *et al*⁸ e Davies *et al*⁹ que a terapêutica farmacológica reduz o risco de suicídio e ideação suicida, porém, identifica-se²⁹ que em algum momento da terapêutica 1.3% dos indivíduos terá experienciado algum tipo de ideação suicida, facto importante que contrasta com o facto de se considerar uma reação adversa rara (< 1%). Existe, ainda um trabalho que identificou 7 casos individuais de ideação suicida sob tratamento farmacológico.

Desempenho Académico

Os resultados a nível do desempenho académico³¹⁻³⁹ destacam que apesar de existir alguma melhoria em alguns componentes do desempenho académico, a vantagem que a terapêutica farmacológica pode oferecer, além de nunca diminuir a desvantagem entre os indivíduos com PHDA e os indivíduos saudáveis, está dependente de múltiplos fatores que funcionam como confundentes, sendo que a melhoria dos sintomas de hiperatividade e défice de atenção não são correlacionáveis com a melhoria em alguns dos testes executados que visavam avaliar a performance académica^{31, 32}.

Desenvolvimento Global da Criança e Adolescente

Discute-se também os resultados de algumas das áreas fulcrais ao desenvolvimento global da criança, que poderão ser afetados pela terapêutica farmacológica, como o crescimento, a higiene do sono e perturbações da função cardiovascular.

Alterações do Crescimento

Iniciando pelos trabalhos que se focaram nas alterações do crescimento⁴⁰⁻⁴⁶, é de ressaltar o impacto do tratamento farmacológico na redução da variável altura e peso^{41, 45, 46}, bem como na densidade mineral óssea^{42, 43}. Assim, à exceção dos trabalhos de Mounghoi *et al*⁴⁰ e Harstad *et al*⁴⁴, todos os trabalhos indicam que o tratamento farmacológico influencia negativamente parâmetros do crescimento, como peso, altura e metabolismo ósseo.

Alterações da Qualidade do Sono

No que concerne à higiene do sono⁴⁷⁻⁴⁹ todos os trabalhos são favoráveis à intervenção farmacológica, exceto o trabalho de Corkum *et al*⁴⁷, que aponta para um impacto negativo da terapêutica farmacológica a nível da qualidade do sono evidenciado objetivamente por dados da actigrafia e de forma subjetiva pelo preenchimento de questionários realizados pelos pais dos indivíduos envolvidos nos estudos. Neste domínio, carece-se, ainda, de estudos com amostras maiores para constatar de forma mais sustentada as consequências da farmacoterapia no sono.

Alterações da Função Cardiovascular

A nível da função cardiovascular⁵⁰⁻⁵⁴, os trabalhos encontrados resultam de amostras relativamente pequenas, pelo que além de ser necessário alargar este campo de pesquisa, algumas das conclusões daqui retiradas, poderão estar condicionadas por este facto. Neste domínio, todas as investigações apontam para perturbações da função cardiovascular, não só a nível da frequência cardíaca e tensão arterial, bem como em menor extensão, perturbações de ritmo^{51, 52}.

Qualidade de Vida

Mais recentemente, observa-se um crescente interesse por parte da comunidade científica face a parâmetros que avaliam as consequências da abordagem terapêutica das doenças mentais a nível da qualidade de vida (QDV) e qualidade de vida relacionada com a saúde (QDRS) destes indivíduos. A PHDA não é exceção, porém, os estudos que existem ainda são limitados, sobretudo os que avaliam as consequências do tratamento com metilfenidato, ou seja, não existem, por exemplo, estudos RCT publicados que tenham avaliado o impacto

deste na QDV⁵⁵. Nos resultados apresentados, o que é efetivamente significativo é a redução sintomática a curto-prazo que se correlaciona com a melhoria de parâmetros funcionais/ comportamentais bem como de QDV e QDRS^{56, 57}. A este nível, um dos vieses apontados, prende-se com o facto de serem os procuradores/ pais das crianças a preencher os questionários que avaliam parâmetros funcionais/ comportamentais, QDV e QDVRS, quando no caso dos dois últimos deveriam ser os próprios indivíduos a fazê-lo.

Um outro ponto que merece reflexão prende-se com o facto, de na última década, se ter assistido ao aumento do diagnóstico da PHDA e conseqüentemente dos índices de prescrição, atendendo a que a terapêutica farmacológica é a opção de tratamento preferida. Esta situação levanta a possibilidade de a etiologia desta patologia poder estar dependente de múltiplos fatores, nomeadamente ambientais, alterações da dieta e ainda da dinâmica familiar. Neste último ponto, essencial para o desenvolvimento das crianças, há que realçar o facto de ingressarem cada vez mais cedo em creches e escolas e já não passarem tanto tempo em casa com os pais, que contrasta com o que outrora acontecia, pois muito frequentemente, pelo menos, a mãe, como doméstica, passava mais tempo com os filhos. Ainda nesta perspetiva, é a educação, que exige tempo, disponibilidade e dedicação dos pais, que permite que a criança adquira determinadas capacidades e aprenda estratégias para lidar com as adversidades, isso, nenhum fármaco pode substituir ou modular, *“pills don’t teach skills”*. Em determinados casos, medicar apresenta-se como uma forma fácil dos pais, educadores e professores lidarem com as dificuldades comportamentais da criança, levando ao extremo de que qualquer comportamento atípico seja reflexo de disfunção cerebral, refletindo um reducionismo biológico¹⁵ e relegando outras abordagens e métodos terapêuticos a um papel secundário.

Ainda, o que poderá contribuir para isto é o facto de que vivermos numa era dominada pela tecnologia, em que estamos permanentemente em *multitasking*, ligados pela e à internet, recebendo vários estímulos, ansiando sempre um resultado rápido, quase instantâneo de um simples tocar do dedo sobre um ecrã. A este nível e extrapolando esta situação para o dia-a-dia, torna-se difícil ensinar e transmitir às crianças a paciência para esperar algo mais demorado, que exija mais de nós, que nos obrigue a trabalhar diariamente e aguardar sem visualizar uma recompensa imediata.

A implicância destes e doutros fatores a nível neurobiológico, na modulação dos circuitos de recompensa, precisam ainda de ser devidamente escrutinados e poderão eventualmente ser um alvo de pesquisa nos próximos trabalhos realizados sobre esta emergente entidade.

Por outro lado, no que concerne ao diagnóstico, as alterações mais recentes do DSM-5 e atualmente implementadas, poderão igualmente ter contribuído para o aumento da

prevalência da PHDA. A base disto decorre do facto de para o diagnóstico ser necessário que os sintomas tenham de interferir com aspetos do quotidiano e dia-a-dia destes indivíduos, que se por um lado tornam esta avaliação mais complexa, sendo mais subjetiva e qualitativa, pode argumentar-se que é menos provável existirem alterações do comportamento e implicações nas atividades diárias sem existirem sintomas. No entanto, o que depois está também descrito nos novos critérios é que o impacto destes sintomas deixa de ser obrigatoriamente “significativo” para passar a “interferir com/ reduzir a qualidade de...” com a realidade quotidiana.

Efetivamente, e no que se refere à avaliação e descrição das consequências na saúde da terapêutica farmacológica da PHDA, a comunidade científica é carente de grandes estudos que comparem quer em RCT, quer em coortes históricas de terapêutica versus não terapêutica farmacológica, terapêutica farmacológica versus terapêutica não farmacológica, estudo em casos e controlos de fatores genéticos e ambientais, de modo a sustentar a superioridade da terapêutica. Esta situação é enfatizada, de forma similar, nesta pesquisa bibliográfica, que no total contava com cerca de 8 centenas de trabalhos sobre os quais se selecionaram 35 artigos que focam as repercussões da terapêutica farmacológica em alguns dos aspetos vitais do desenvolvimento global em idade pediátrica.

Conclusão

Após a análise e discussão dos resultados, constata-se que o tratamento farmacológico da PHDA parece ser favorável a nível da psicopatologia global, porém verificaram-se em alguns casos, comportamentos suicidas que precisam ser explorados. Paralelamente e em termos de qualidade de vida destes indivíduos, não é a redução dos sintomas proporcionada pela terapêutica que parece melhorar os índices de qualidade de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde evidenciada a curto-prazo.

No âmbito do desempenho académico, a vantagem observada a nível linguístico nos indivíduos sob farmacoterapia face aos não medicados, é insuficiente face à disparidade global encontrada relativamente a indivíduos sem doença.

No desenvolvimento global da criança e adolescente, somente no domínio da qualidade do sono é que a terapêutica farmacológica poderá ser favorável.

Nos restantes parâmetros, os resultados têm um impacto negativo a nível do crescimento avaliado por variáveis como o peso, altura e metabolismo ósseo, bem como a nível cardiovascular por condicionar alterações da frequência cardíaca, tensão arterial e em menor grau, perturbações de ritmo, porém não se registaram eventos cardíacos graves.

A terapêutica farmacológica da PHDA tem, clinicamente, impacto nos vários domínios apresentados, mostrando-se apenas favorável, sobretudo, a curto-prazo.

Todavia e atendendo a que cada vez mais é necessário encarar esta entidade como um continuum, a qualidade de vida das crianças, a saúde emocional dos seus pais e cuidadores e a interferência desta patologia na dinâmica de atividades e coesão familiar deverão ser alvos de intervenção.

O objetivo terapêutico, deverá, deste modo suplantado o controlo sintomático e focar-se também na dimensão biopsicossocial destes indivíduos, ajudando-os a atingir e desenvolver todo o seu potencial.

Sumarizando os factos apresentados, não foi possível estabelecer inequivocamente que a abordagem terapêutica com recurso a fármacos seja eficiente, pelo que urge encontrar alternativas que favoreçam o prognóstico destes indivíduos na idade adulta.

Agradecimentos

Invariavelmente este trabalho marca uma etapa do meu percurso acadêmico que se aproxima do final e nesta instância, gostaria de enaltecer o apoio dos meus familiares e amigos que me acompanharam e ajudaram, diariamente, sendo pilares de compreensão, acolhimento e carinho.

Por fim, gostaria de agradecer também ao meu orientador, o Professor Doutor Luiz Santiago, pelo desafio, confiança e curiosidade incessante e à minha coorientadora, a Doutora Helena Donato pela organização e estruturação do trabalho.

Referências

1. Moreira-Maia CR, Massuti R, Tessari L, Campani F, Akutagava-Martins GC, Cortese S, et al. Are ADHD medications under or over prescribed worldwide?: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97(24):e10923.
2. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2(4):241-55.
3. Davidovitch M, Koren G, Fund N, Shrem M, Porath A. Challenges in defining the rates of ADHD diagnosis and treatment: trends over the last decade. *BMC Pediatr* 2017;17(1):218.
4. Adler LA, Wilens T, Zhang S, Dittmann RW, D'Souza DN, Schuh L, et al. Atomoxetine Treatment Outcomes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a Post Hoc, Pooled Analysis. *Clin Therap* 2012;34(2):363-373.
5. Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev* 2014;40(6):762-74.
6. Storebo OJ, Krogh HB, Ramstad E, Moreira-Maia CR, Holmskov M, Skoog M, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ* 2015;351:h5203.
7. Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(4):325-40.
8. Danielson ML, Visser SN, Chronis-Tuscano A, DuPaul GJ. A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr* 2018;192:240-246.e1.
9. Huang YS, Tsai MH. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs* 2011;25(7):539-54.
10. Adamo N, Seth S, Coghill D. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: assessing outcomes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(4):383-97.
11. Battel L, Kieling RR, Kieling C, Anés M, Aurich NK, Da Costa JC, et al. Intrinsic Brain Connectivity Following Long-Term Treatment with Methylphenidate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26(6):555-561.

12. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. ADHD in children and youth: Part 1- Etiology, diagnosis, and comorbidity. *Paediatr Child Health* 2018;23(7):447-453.
13. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):656-79.
14. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3 Suppl 2):S46-53.
15. Batstra L, Nieweg EH, Pijl S, Van Tol DG, Hadders-Algra M. Childhood ADHD: a stepped diagnosis approach. *J Psychiatr Pract* 2014;20(3):169-77.
16. Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(5):503-13.
17. Swensen A, Birnbaum HG, Ben Hamadi R, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health* 2004;35(4):346.e1-9.
18. Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Hyperactive children as young adults: driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes. *Accid Anal Prev* 2007;39(1):94-105.
19. Pickett J. Management of ADHD in children and adolescents. *Prescriber* 2016;27(2):17-23.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: fifth edition (DSM-5). 5th ed. Washington, APA; 2013.
21. Daughton JM, Kratochvil CJ. Review of ADHD pharmacotherapies: advantages, disadvantages, and clinical pearls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(3):240-8.
22. Huang YS, Wang LJ, Chen CK. Long-term neurocognitive effects of methylphenidate in patients with attention deficit hyperactivity disorder, even at drug-free status. *BMC Psychiatry* 2012;12.
23. Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(8):611-617.
24. Gurkan K, Bilgic A, Turkoglu S, Kilic BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol* 2010;24(12):1810-8.

25. Gumustas F, Yilmaz I, Yulaf Y, Gokce S, Sabuncuoglu O. Empathy and facial expression recognition in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: Effects of stimulant medication on empathic skills in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27(5):433-439.
26. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton IJL, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008;165(5):604-609.
27. Hammerness P, Joshi G, Doyle R, Georgiopoulos A, Geller D, Spencer T, et al. Do stimulants reduce the risk for cigarette smoking in youth with attention-deficit hyperactivity disorder? A prospective, long-term, open-label study of extended-release methylphenidate. *J Pediatr* 2013;162(1):22-27e2.
28. Liang SHY, Yang YH, Kuo TY, Liao YT, Lin TC, Lee Y, et al. Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: A Taiwan nationwide population-based cohort study. *Res Dev Disabil* 2018;72:96-105.
29. Davies M, Coughtrie A, Layton D, Shakir SAS. Use of atomoxetine and suicidal ideation in children and adolescents: Results of an observational cohort study within general practice in England. *Eur Psychiatry* 2017;39:11-16.
30. Capuano A, Scavone C, Rafaniello C, Arcieri R, Rossi F, Panei P. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and suicidal ideation. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(SUPPL. 1):S69-S78.
31. Langberg JM, Becker SP. Does Long-Term Medication Use Improve the Academic Outcomes of Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Clin Child Fam Psychol Rev* 2012;15(3):215-233.
32. Mendez L, Singh P, Harrison G, Huang YS, Jin X, Cho SC. Academic outcomes in Asian children aged 8-11 years with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine hydrochloride. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011;15(2):145-56.
33. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder moderates adolescent academic outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(5):449-459.
34. Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22(4):203-216.

35. Hellwig-Brida S, Daseking M, Keller F, Petermann F, Goldbeck L. Effects of methylphenidate on intelligence and attention components in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21(3):245-253.
36. Zhang L, Jin X, Zhang Y. Effect of methylphenidate on intelligence quotient scores in Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(1):51-55.
37. Brossard-Racine M, Shevell M, Snider L, Belanger SA, Julien M, Majnemer A. Persistent Handwriting Difficulties in Children With ADHD After Treatment With Stimulant Medication. *J Atten Disord* 2015;19(7):620-9.
38. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2014;76(8):603-615.
39. Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, McLay JS, Clark D, King A, et al. Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):e170691.
40. Moungrnoi P, Maipang P. Long-term effects of short-acting methylphenidate on growth rates of children with attention deficit hyperactivity disorder at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thailand* 2011;94 Suppl 3:S158-163.
41. Powell SG, Frydenberg M, Thomsen PH. The effects of long-term medication on growth in children and adolescents with ADHD: An observational study of a large cohort of real-life patients. *Child Adolesc Psychiatry Mental Health* 2015;9(1).
42. Poulton A, Briody J, McCorquodale T, Melzer E, Herrmann M, Baur LA, et al. Weight loss on stimulant medication: How does it affect body composition and bone metabolism? - A prospective longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012(1).
43. Howard JT, Walick KS, Rivera JC. Preliminary Evidence of an Association between ADHD Medications and Diminished Bone Health in Children and Adolescents. *J Pediatr Orthop* 2017;37(5):348-354.
44. Harstad EB, Weaver AL, Katusic SK, Colligan RC, Kumar S, Chan E, et al. ADHD, stimulant treatment, and growth: a longitudinal study. *Pediatrics* 2014;134(4):e935-44.
45. Poulton AS, Bui Q, Melzer E, Evans R. Stimulant medication effects on growth and bone age in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31(2):93-9.
46. Trzepacz PT, Spencer TJ, Zhang S, Bangs ME, Witte MM, Desai D. Effect of atomoxetine on Tanner stage sexual development in children and adolescents with

- attention deficit/hyperactivity disorder: 18-month results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 2:45-52.
47. Corkum P, Panton R, Ironside S, MacPherson M, Williams T. Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* 2008;33(4):368-379.
 48. Giblin JM, Strobel AL. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Atten Disord* 2011;15(6):491-498.
 49. Tomós Vila M, Aleu Pórez-Gramunt M, Beseler Soto B, Benac Prefasi M, Pantoja Martínez J, Pitarch Castellanof I. Methylphenidate and sleep: Results of a multicentre study on a population of children with attention deficit hyperactivity disorder. *An Pediatr* 2010;73(2):78-83.
 50. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31(3):199-215.
 51. Sert A, Gokcen C, Aypar E, Odabas D. Effects of atomoxetine on cardiovascular functions and on QT dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cardiol Young* 2012;22(2):158-161.
 52. Tanidir IC, Tanidir C, Ozturk E, Bahali K, Gunes H, Ergul Y, et al. Effects of atomoxetine on heart rhythm in children and adolescents. *Pediatr Int* 2015;57(6):1078-85.
 53. Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: Population based cohort study. *BMJ* 2012;345(7869).
 54. Negrao BL, Crafford D, Viljoen M. The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cardiovascular Journal of Africa* 2009;20(5):296-299.
 55. Coghill D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs* 2010;24(10):843-866.
 56. Sonuga-Barke EJ, Coghill D, Wigal T, DeBacker M, Swanson J. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: structure and associations with clinical characteristics and symptom control. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(6):683-90.
 57. Coghill DR, Banaschewski T, Soutullo C, Cottingham MG, Zuddas A. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled

studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26(11):1283-1307.