

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Laís Vêras Spillere da Silva

**Farmacoterapia do Transtorno do Déficit de Atenção**

Florianópolis

2020

Laís Vêras Spillere da Silva

## **Farmacoterapia do Transtorno do Déficit de Atenção**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Farmácia.  
Orientadora: Profa. Dra. Lillian Sibelle Campos Bernades.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Laís Véras Spillere da  
Farmacoterapia do transtorno do déficit de atenção / Laís  
Véras Spillere da Silva ; orientadora, Lillian Sibelle  
Campos , 2020.  
48 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Transtorno de déficit de atenção. 3.  
metilfenidato. 4. lisdexanfetamina. 5. atomoxetina. I.  
Campos , Lillian Sibelle. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Laís Vêras Spillere da Silva

## **Farmacoterapia do Transtorno do Déficit de Atenção**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia na Universidade Federal de Santa Catarina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 11 de dezembro de 2020.

---

Profa. Dra. Marení Rocha Farias  
Coordenadora do Curso de Farmácia

### **Banca Examinadora:**

---

Profa. Dra. Lillian Sibelle Campos Bernardes  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Valdecir Maria Laura  
Avaliador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Dr. Rafael da Rosa  
Avaliador  
Universidade Federal de Santa Catarina

## AGRADECIMENTOS

À minha avó, primeiramente, que sempre esteve ao meu lado ao longo de todos esses anos em que estive na UFSC.

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre me apoiaram, ainda que distante; e, nas fases mais difíceis, deram-me forças para continuar, para não desistir. Vocês são a minha base. Eu amo muito vocês.

À minha orientadora, a quem tenho um carinho enorme. Querida professora, obrigada por todo apoio, pela empatia, pelo conhecimento proporcionado e pela valiosa orientação. Você faz a diferença na universidade.

Aos meus amigos, que amo demais e que, também, sempre estiveram comigo em todos os momentos: apoiando, aconselhando e tornando a vida na universidade mais leve. Não tenho palavras para descrever o quanto sou grata por tê-los.

À minha prima, que sempre me deu suporte emocional e que esteve ao meu lado nos momentos quando mais precisei.

À UFSC, que, além do conhecimento científico, proporcionou-me conhecer tantas pessoas maravilhosas e vivenciar tantos momentos incríveis.

E, por fim, a todos que, à sua maneira, contribuíram para que a minha jornada acadêmica fosse concluída com êxito.

A vida tem a cor que você quer dar a ela. (Autor desconhecido)

## RESUMO

O Transtorno de déficit de atenção é uma doença caracterizada por sintomas persistentes de hiperatividade, de impulsividade e de falta de atenção, acometendo 5% das crianças e 2,5 dos adultos ao redor do mundo. Indivíduos que possuem o transtorno podem apresentar inúmeros problemas ao longo da vida, por exemplo, ansiedade, depressão e baixa auto-estima. Em decorrência disso, algumas medicações são utilizadas para controle dos sintomas. Desta maneira, o tratamento mais utilizado consiste no uso de fármacos estimulantes de primeira linha como o metilfenidato e a lisdexanfetamina, e, como opção não estimulante de segunda linha, há a atomoxetina. Os principais efeitos farmacológicos desses fármacos se dão por meio da inibição dos transportadores de dopamina e de norepinefrina, assim aumenta a concentração desses neurotransmissores nas fendas sinápticas. Dessa forma, ocorre uma diminuição dos sintomas característicos da doença. Para um resultado positivo no controle do TDAH, o indivíduo deve utilizar o fármaco que mais se adeque às suas necessidades o qual possui efeito terapêutico ideal e baixos efeitos colaterais, a fim de obter uma melhor qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Transtorno de déficit de atenção. metilfenidato. lisdexanfetamina. atomoxetina.

## ABSTRACT

Attention deficit disorders a disease characterized by persistent symptoms of hyperactivity, impulsivity and inattention, affecting 5% of children and 2.5 of adults around the world. Individuals who have the disorder may have numerous problems throughout their lives, such as anxiety, depression and low self-esteem, with this, some medications are used to control symptoms. The most used treatment consists of the use of first-line stimulating drugs such as methylphenidate and lysdexamphetamine, and as a second-line non-stimulant option we have atomoxetine. The main pharmacological effects o these drugs occur through the inhibition of dopamine and norepinephrine transporters, thus increasing the concentration of these neurotransmitters in the synaptic clefts, thus reducing the characteristic symptoms of the disease. For a positive result in the control of ADHD, the individual must use the drug that best suits his needs, having an ideal therapeutic effect an dlow Side effects, thus obtaining a better quality of life.

**Keywords:** Attention deficit disorder. methylphenidate. lysdexamphetamine. atomoxetine.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos utilizados no tratamento do transtorno de déficit de atenção (TDAH).....	18
Figura 2. Estrutura química e propriedades do metilfenidato. ....	24
Figura 3. Estruturas da feniletilamina, noradrenalina e dopamina.....	25
Figura 4. Isômeros do metilfenidato. ....	25
Figura 5. Mapa de metabólitos do metilfenidato.....	27
Figura 6. Estrutura química e propriedades da lisdexanfetamina.....	29
Figura 7. Conversão enzimática da lisdexanfetamina em d-anfetamina e lisina. ....	30
Figura 8. Estrutura química e propriedades da atomoxetina. ....	32
Figura 9. Metabolismo da atomoxetina. ....	33

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABDA – Associação Brasileira do Déficit de Atenção.

DMS-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos.

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada.

OROS– Sistema de liberação controlada osmótica.

SODA – Sistema de absorção oral de esferoidais.

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental.

TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>4 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>17</b>
4.1 TDHA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	17
4.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....	18
4.2.1 Metilfenidato .....	24
4.2.1.1 Aspectos Químicos.....	24
4.2.1.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos .....	26
4.2.1.3 Interações medicamentosas.....	28
4.2.2 Lisdexamfetamina (Venvanse®) .....	28
4.2.2.1 Aspectos químicos .....	28
4.2.2.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos .....	29
4.2.2.3 Interações medicamentosas.....	31
4.3.3 Atomoxetina .....	31
4.3.3.1 Aspectos químicos .....	31
4.3.3.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos .....	32
4.3.3.3 Interações medicamentosas.....	34
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio de desenvolvimento neurológico, que tem como principais sintomas a Impulsividade/hiperatividade e desatenção (SANTOS; VASCONCELOS, 2010; WENTHUR, 2016). Aproximadamente 5% das crianças e 2,5% dos adultos ao redor do mundo possuem o transtorno (DMS-V, 2013; BIEDERMAN; NEWCORN; SPRICH, 1991).

Adolescentes e adultos que persistem com os sintomas costumam manifestar problemas de ansiedade (47%), de humor (38%), no controle de impulso (20%) e no uso de substâncias ilícitas (15%). Além disso, demonstram uma forte tendência à depressão e ao suicídio (KESSLER et al., 2006; THAPAR et al., 2006).

Os fatores que podem levar à dependência, por substâncias psicoativas, derivam das dificuldades inerentes do dia a dia que os indivíduos com o transtorno possuem; desta maneira apresentam dificuldades acadêmicas e profissionais (SANTOS; VASCONCELOS, 2010). Além disso, os fatores neurobiológicos também podem estar relacionados, entre eles, uma disfunção dopaminérgica e uma alteração no sistema de recompensas (SZOBOT; ROMANO, 2007).

O TDAH tem sua etiologia ainda muito discutida, porque possui uma combinação de componentes genéticos, ambientais, sociais e biológicos (SANTOS; VASCONCELOS, 2010). Em relação ao fator genético, é altamente hereditário em parentes biológicos (primeiro grau) do indivíduo com TDAH – pais e irmãos – o que demonstra um risco maior de possuir a doença (BIEDERMAN et al., 1990; BIEDERMAN; FARAONE, 2005). Entre os fatores ambientais, a exposição do feto ao chumbo, ao álcool e ao cigarro, no pré-natal, tem relação com aumento da incidência de TDAH nos indivíduos que são expostos a estes ambientes (THAPAR et al., 2003; AMOR et al., 2005; DMS-5, 2013).

Além disso, a associação de baixo peso ao nascer e a incidência do TDAH demonstra que crianças, as quais nasceram com peso inferior à 1,5kg, têm risco, duas a três vezes mais, apresentar o transtorno (BOTTING et al., 1997). No que concerne ao nível social, crianças com TDAH têm mais chances de ter vivenciado violência familiar por parte dos pais, assim como apresentar sintomas mais severos, quando inseridas num ambiente familiar disfuncional (PIRES; SILVA; ASSIS, 2012).

A alteração neurobiológica básica mais relacionada aos sintomas do TDAH é a sinalização alterada da dopamina e noradrenalina (GORNICK et al., 2007; TRIPP; WICKENS, 2009).

O estriado, presente na região subcortical, demonstra ser o mais afetado diante do uso de medicações psicoestimulantes, como o metilfenidato. Esse contém neurônios com uma grande quantidade de sinapses dopaminérgicas e, além disso, a maioria dos transportadores da dopamina estão localizados nessa área (LOU, 1996; VOLKOW et al., 1998).

Dessa forma, o fato dos medicamentos mais utilizados no tratamento do TDAH atuarem, nas sinapses dopaminérgicas, no aumento da concentração desses neurotransmissores, leva a considerar a importância do papel da neurotransmissão dopaminérgica no TDAH (TRIPP; WICKENS, 2009).

O TDAH não tem cura. Todavia há algumas formas disponíveis atualmente que possibilitam o tratamento. A exemplo disso, têm-se a terapia farmacológica, a qual consiste no uso de fármacos estimulantes e não estimulantes, que podem estar associada à terapia comportamental e intervenções parentais (TARVER; DALEY; SAYAL, 2014).

O fármaco estimulante mais utilizado hoje em dia para o tratamento do TDAH é o metilfenidato (Ritalina®). E, como opção de longa duração e com menos efeitos colaterais, temos o dimesilato de lisdexamfetamina (MADAAN et al., 2013).

Já como fármaco, segunda opção e não psicoestimulante, há a atomoxetina. Essa é utilizada quando o indivíduo não apresenta o efeito esperado com o metilfenidato, isto é, quando apresenta efeitos colaterais fortes e indesejados, ou quando há preocupação médica acerca do uso inapropriado dos estimulantes (TARVER; DALEY; SAYAL, 2014).

Pelo menos, 1,5 milhões de crianças são tratadas com medicamentos psicoestimulantes todos os anos. Contudo, embora 25% a 50% dos adultos apresentar melhoras com a utilização da farmacoterapia, eles ainda podem apresentar sintomas ao longo da vida, o que faz necessária a abordagem de diferentes estratégias (LOPEZ et al., 2003).

A Terapia cognitiva comportamental é uma alternativa interessante, visto que se mostra eficaz em pacientes adultos que continuam a apresentar os sintomas mesmo realizando o tratamento medicamentoso (SAFREN et al., 2010).

A utilização do medicamento para crianças na fase pré-escolar não é recomendada. Isso porque há a preocupação dos pais em relação à mudança de comportamento do filho e o possível aparecimento de efeitos colaterais que podem impedir o uso do medicamento (DALEY et al., 2009).

As crianças que obtém um resultado positivo no controle do TDAH são as que possuem um diagnóstico correto e um tratamento adequado, recebendo intervenções comportamentais, educacionais e farmacológicas. Quando isso não ocorre, todas as áreas da sua vida são afetadas negativamente, causando danos muitas vezes irreversíveis na vida da pessoa acometida com o transtorno (KESSLER, 2020).

É certo que, apesar de todos os estudos existentes sobre esta patologia, o preconceito ainda se faz muito presente. Os medos em relação ao seu uso, as informações incorretas em volta do tema e a total descrença sobre a sua existência corroboram para a manutenção das crenças e preconceitos acerca da doença (ABDA, 2020). Dessa forma, este estudo visa apresentar os tratamentos atuais disponíveis que abordam os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos medicamentos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer um levantamento da terapia farmacológica disponível para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e avaliar as propriedades químicas e farmacológicas dos medicamentos classificados como sendo de primeira e segunda escolha.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os tipos de tratamento utilizados em casos de TDAH, dando ênfase no tratamento farmacológico.
- b) Identificar quais os medicamentos são de primeira e de segunda escolha para o tratamento de TDAH e descrever seus principais aspectos químicos, farmacológicos e toxicológicos.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos científicos e informações de órgãos de saúde como a Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA) e as bases de dados Pubchem e Drugs.

Desta maneira, a pesquisa dos artigos foi realizada em diferentes bases de dados, tais como PUBMED, SCIELO e GOOGLE ACADÊMICO. Logo, as palavras chaves utilizadas, tanto em português como inglês, foram: “TDAH”, “metilfenidato”, “lisdexanfetamina” e “atomoxetina” combinadas com descritores como “estruturas químicas”, “farmacocinética” e “farmacodinâmica”. Vale ressaltar que a seleção dos artigos foi efetuada de acordo com as informações pertinentes para o desenvolvimento dos objetivos, sem limitação de ano.

Por fim, as estruturas químicas relevantes foram construídas por meio da utilização do programa de acesso livre, ACD/ChemSketch.



## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 TDAH: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O transtorno de déficit de atenção e Hiperatividade (TDAH) pode ser definido como uma alteração comportamental, decorrente de sintomas persistentes de déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade (DMS-V, 2013; ABDA, 2020).

Seus sintomas costumam aparecer na infância, geralmente antes dos doze anos de idade, assim como pode perdurar durante toda a vida adulta (COUTINHO et al., 2007). Em pelo menos dois cenários diferentes (como, casa, escola), por no mínimo seis meses, devem estar presentes seis ou mais sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade (WENTHUR et al., 2016).

O TDAH apresenta três diferentes classificações clínicas:

- a) O subtipo predominantemente impulsivo/hiperativo;
- b) O subtipo predominantemente desatento;
- c) O subtipo combinado em que o indivíduo apresenta características impulsivo-hiperativas, como também preenche os critérios diagnósticos de desatenção.

Além disso, o TDAH pode apresentar-se isolado ou associado a outras comorbidades, por exemplo, o transtorno de conduta e o transtorno opositor desafiante. (BIEDERMAN; NEWCORN; SPRICH, 1991).

Sendo assim, o tratamento do transtorno de déficit de atenção deve incluir uma abordagem multifatorial. Isso implica a necessidade não apenas de uma intervenção medicamentosa, mas também de uma abordagem terapêutica. Ademais, faz-se importante a participação dos pais, dos professores e dos profissionais de saúde durante esse processo (SANTOS; VASCONCELOS, 2004).

Os três principais tratamentos para o TDAH aplicados são:

- a) Farmacológico;
- b) Terapia comportamental;
- c) Associação da terapia farmacológica à comportamental.

A abordagem terapêutica, que mais demonstrou efeitos positivos em crianças com TDAH, foi a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Por intermédio dela, a criança aprende, com organização e planejamento, a melhorar seu foco a fim de diminuir as distrações, a controlar seu temperamento agressivo e tratar os sintomas que normalmente acompanham o transtorno, como baixa-autoestima,

dificuldade de controlar seus impulsos, ansiedade, depressão, entre outros (ROHDE; HALPERN, 2004; THAPAR; COOPER, 2016; MONTEIRO, 2014). Além disso, a TCC possibilita implementar práticas educativas adequadas à criança, no intuito de reconfigurar o ambiente em que ela vive e favorecer no seu desenvolvimento; auxilia, também, pais e professores a lidar com o transtorno de maneira mais prudente (SILVA; VASCONCELOS, 2010).

Associar a medicação à terapia pode gerar melhoras significativas no comportamento do indivíduo, uma vez que aumenta seu desempenho e, conseqüentemente, sua auto-estima e motivação nas tarefas rotineiras (MONTEIRO, 2014).

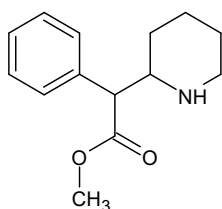
Foi comprovado que, em adultos, a terapia comportamental, associada à medicação, demonstra eficácia na melhora dos sintomas (MONGIA; HECHTMAN, 2012). Assim como em crianças, que além da diminuição dos sintomas, pode-se conseguir uma possível diminuição da dose do medicamento (JENSEN et al., 2001).

## 4.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os medicamentos farmacológicos são divididos em medicamentos de primeira linha, segunda linha e terceira linha.

**Figura 1.** Fármacos utilizados no tratamento do transtorno de déficit de atenção (TDAH).

### Medicamentos de primeira Linha



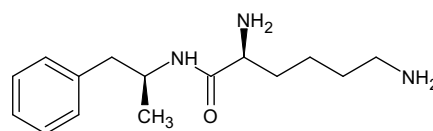
**Ritalina®**

**Concerta® e Ritalina® LA**

metil 2-fenil-2-piperidin-2-acetato

$t_{1/2}$ : 3 a 5 horas – Ritalina®

12 horas – Concerta

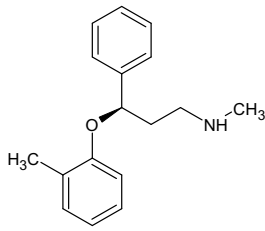


**Venvanse®**

(2S)-2,6-diamino-N-[(2S)-1-fenilpropan-2-il] hexanamida

$t_{1/2}$ : 12 horas

## Medicamentos de segunda linha

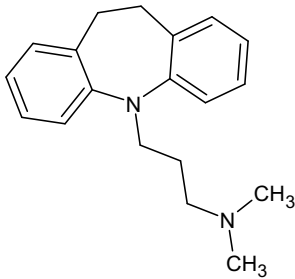


### Strattera®

3R) - N -metil-3- (2-metilfenoxi) -3-fenilpropan-1-amina

$t_{1/2}$ : 24 horas

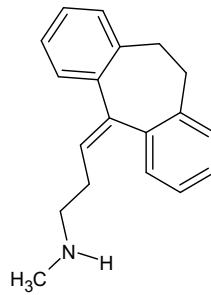
## Medicamentos de terceira linha



### Tofranil®

3- (5,6-di-hidrobenzo [b] [1] benzazepin-11-il) - N, N - dimetilpropan-1-amina

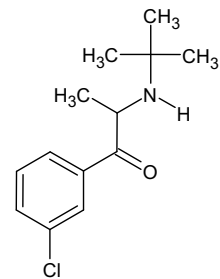
$t_{1/2}$ : 12 horas



### Pamelor®

N -metil-3- (2-triciclo [9.4.0.0<sup>3,8</sup>] pentadeca-1 (15), 3,5,7,11,13-hexaenilideno) propan-1-amina

$t_{1/2}$ : 16 a 38 horas



### Wellbutrin® SR

2- (terc- butilamino) -1- (3-clorofenil) propan-1-ona

$t_{1/2}$ : 12 horas

Atualmente há uma série de medicamentos que são utilizados para o tratamento da doença, porém ainda não são comercializados no Brasil, entre eles estão: Adderall®, sua composição consiste numa mistura de anfetaminas, é vendido tanto na forma de ação curta, como ação prolongada; Dexedrine®: o agente ativo é a d-anfetamina, possui liberação curta e prolongada; Daytrana®, consiste em um adesivo transdérmico de metilfenidato; Focalin®: um derivado do metilfenidato, o dexmetilfenidato é a parte mais ativa do metilfenidato.

Com relação ao tratamento farmacológico, os estimulantes, como metilfenidato de ação curta (Ritalina®), metilfenidato de ação prolongada (Concerta® ou ritalina LA®) e lisdexamfetamina (Venvanse®) são considerados os tratamentos farmacológicos de primeira linha para o TDAH. A atomoxetina (Strattera®) é utilizada

para tratamento de segunda linha (THAPAR; COOPER, 2016). Segundo a Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA), os antidepressivos, como imipramina, nortriptilina e bupropiona são considerados os medicamentos de terceira linha, sendo eles os mais utilizados no tratamento dos distúrbios associados ao transtorno, como ansiedade, depressão, agressividade, entre outros. (ABDA, 2020).

Os efeitos terapêuticos dos fármacos estimulantes incluem uma diminuição da desatenção, impulsividade e hiperatividade, assim como benefícios à memória de curto prazo e ao aprendizado. Desta maneira, possibilita um maior desempenho acadêmico, social e profissional (BARKLEY, 1977; GREENHILL et al., 2001); essa eficácia favorece tanto crianças (FARAONE; BUITELAAR, 2009) como adultos (MORIYAMA et al., 2013).

As crianças com TDAH, que utilizaram metilfenidato por dois meses, apresentaram melhoras na hipoperfusão no lobo frontal e em outras partes do cérebro, mesmo após dois meses da interrupção do tratamento (AKAY et al., 2006). Além disso, um estudo recente apontou que indivíduos, os quais fizeram o tratamento com metilfenidato por um ano, obtiveram melhoras nos sintomas do TDAH, após um ano e meio também da suspensão do tratamento (LAM et al., 2019).

As medicações costumam ser utilizadas pelas crianças normalmente no período de atividade escolar. No entanto a interrupção do tratamento ocorre nas férias ou nos finais de semana, a fim de evitar os efeitos colaterais. Dentre esses, os mais observados são: insônia, irritação, perda de apetite, ansiedade, cefaléia, anorexia e dores abdominais (BARKLEY et al., 1990; SILVA; VASCONCELOS, 2010). Os efeitos colaterais costumam ser dose-dependentes, os quais podem diminuir ou até desaparecer com a redução da dose (GOMES; VILANOVA, 1999).

Normalmente, o tratamento é iniciado com formulações de liberação imediata para titular a dose. Dessa forma, garante-se o efeito esperado e se evita a possibilidade de toxicidade (KUTCHER et al., 2004). Após a determinação da dose, pode ser feita a troca por uma medicação de longa duração que possibilita apenas uma única administração por dia e diminui as flutuações na concentração plasmática (KIMKO; CROSS; ABERNETHY, 1999).

O metilfenidato de liberação imediata (IR) tem duração de aproximadamente quatro horas. Desse modo, necessita-se de uma administração frequente ao longo do dia para manter seus efeitos (WOLRAICH; DOFFING, 2004).

Por conta da necessidade de ministrar o medicamento várias vezes ao longo do dia, desenvolveram-se formulações de liberação prolongada de metilfenidato; por exemplo, Ritalina® LA e Concerta®, que diminuem a necessidade de administração constante ao longo do dia (SCHEFFLER et al., 2007; KATZMAN; STERNAT, 2014). Além disso, os medicamentos de liberação prolongada são geralmente mais seguros, pois diminuem a tendência ao abuso dessas substâncias, assim como diminuem efeitos colaterais, por conseguinte mantém o efeito terapêutico da medicação (VOLKOW, 2006).

A Ritalina® LA, também conhecida como cloridrato de metilfenidato, utiliza o sistema de absorção oral de esferoidais (SODA), a partir de uma cápsula que possui a liberação modificada, isto é, liberando 50% da medicação imediatamente e 50% após quatro horas. Sua duração é de aproximadamente nove horas e tem como característica eficácia e segurança comprovada. Assemelhe-se ao metilfenidato de curta ação, que é administrado duas vezes ao dia, no entanto é ministrado apenas uma vez ao dia. (BIEDERMAN et al., 2003).

O Concerta® produz sua ação através do sistema oros (liberação controlada osmótica): 22% da dose é fornecida como liberação imediata (nas primeiras quatro horas) e 78% é fornecida por liberação gradual, todavia sua duração é de aproximadamente doze horas. (SCHEFFLER et al., 2007).

A eficácia do sistema oros já está comprovada na literatura, quer dizer, demonstra benefícios significativos na sintomatologia do TDAH. Entre eles estão a redução dos principais sintomas do transtorno, como hiperatividade e desatenção, além da melhora no rendimento acadêmico, descrito pelos professores (WIGAL et al., 2011; BLUM et al., 2011; MURRAY et al., 2011). Há também uma vantagem do sistema oros (concerta), em comparação com o metilfenidato IR (de ação rápida): demonstra um melhor controle dos sintomas – característicos do TDAH, sobretudo à noite (STEELE et al., 2006).

Outra opção, de fármaco de longa duração, é o dimesilato de lisdexanfetamina. Embora seja um medicamento recente no mercado, é o primeiro fármaco estimulante na forma de pró-fármaco (RUSSI, 2018). Normalmente, é utilizado quando o metilfenidato não possui os efeitos esperados (BLICK; KEATING, 2007). Esse medicamento possui eficácia e segurança comprovada tanto em crianças e adolescentes (FINDLING et al., 2011; RUSSI, 2018) quanto em adultos (ADLER et al., 2008). Além disso, seus efeitos colaterais são característicos de

psicoestimulantes como insônia, irritabilidade, dor abdominal, diminuição do apetite, entre outros (BLICK; KEATING, 2007).

Há pelo menos dez anos, discussões, a respeito do abuso dessas substâncias, se mostram cada vez mais frequentes, visto que o uso de fármacos estimulantes tem crescido de forma acelerada. Muitas são as causas para que isso aconteça: o aumento do diagnóstico do transtorno, a produção de novos psicofármacos e a busca por uma alta produtividade (RODRIGUES; FACHINI; LIMA, 2006).

Vale ressaltar essa última: alta produtividade. Profissionais, de distintas áreas, fazem uso de forma ilícita desses medicamentos em busca de uma alta performance, com o intuito de: manterem-se mais ativos, melhorarem a concentração, aumentarem o foco e diminuir o sono. Talvez, pelo fato de existir uma sociedade altamente competitiva que exige, cada vez mais, produtividade dos cidadãos (BRANT; CARVALHO, 2012).

Em consequência disso, a preocupação, por conta do uso excessivo desses medicamentos, deve-se não só pela forma como o medicamento age no organismo, mas também pelo impacto psicológico que eles causam em quem utiliza sem prescrição médica adequada. Isso porque o uso frequente dessas substâncias faz com que os usuários acreditem que só serão produtivos caso façam uso da medicação (RODRIGUES; FACHINI; LIMA, 2006; BRANT; CARVALHO, 2012).

Dessa forma, foram produzidas alternativas aos fármacos estimulantes para tratar o paciente TDAH, por exemplo, a atomoxetina, que é utilizada no tratamento de segunda linha do transtorno (SAUER; RING; WITCHER, 2005). Ela é um medicamento não psicoestimulante que atua como inibidor altamente seletivo do transportador pré-sináptico de noradrenalina, impedindo, assim, a recaptação desse neurotransmissor (MICHELSON et al., 2001). Tem eficácia e segurança comprovada na redução dos sintomas do TDAH em crianças, adolescentes e adultos (SPENCER et al., 1998; MICHELSON et al., 2002). Normalmente é indicada quando o indivíduo possui histórico de abuso de estimulantes ou tem grande potencial para o mesmo (LOUZÃ; MATTOS, 2007).

A indicação desse medicamento pode ser explicada pelo seu mecanismo de ação, pois a atomoxetina aumenta a dopamina e a norepinefrina apenas no córtex pré-frontal. Enquanto os psicoestimulantes, como o metilfenidato, aumentam a dopamina tanto no córtex pré-frontal quanto no estriado e no núcleo accumbens. Vale

ressaltar que esses últimos dois (estriado e accubens) demonstram estar associados ao potencial de abuso dessas substâncias (DACKIS; GOLD, 1990; BYMASTER et al., 2002).

A atomoxetina costuma ser utilizada no tratamento de adolescentes que apresentam o quadro de TDAH e estão encarcerados, pois os psicoestimulantes possuem seu uso restrito nesses ambientes, devido à preocupação do abuso dessas substâncias; igualmente acontece com os agonistas dos receptores adrenérgicos, devido à possibilidade de apresentar efeitos cardiovasculares. Sendo assim a utilização de atomoxetina seria uma boa alternativa por conta da sua eficácia e da sua segurança comprovada (MICHELSON et al., 2001; JILLANI et al., 2016).

Essa substância é tolerada, em crianças e adultos, porque apresenta eventos adversos leves ou moderados, como dores de cabeça, sonolência, dor abdominal, redução do apetite, vômito e/ou náusea; além disso, os casos graves são raros (GARNOCK- JONES; KEATING, 2009). Sendo assim, os antidepressivos como imipramina, desipramina e bupropiona apenas são utilizados quando o paciente não se adequa ao tratamento de primeira e de segunda escolha, quando o paciente não apresenta os efeitos desejados ou quando não tolera seus efeitos colaterais, pois não possuem a mesma eficácia que os medicamentos de primeira ou segunda opção (SPENCER; BIEDERMAN; WILENS, 2004; LOUZÃ; NETO, 2007).

É oportuno observar que a maioria das famílias se sente receosa a respeito de iniciar um tratamento medicamentoso em seus filhos, em virtude de temer os efeitos colaterais e de haver uma piora no comportamento da criança. Deve-se considerar que todos os medicamentos possuem efeitos colaterais e, por conta disso, pode também levar a experiências desagradáveis. No entanto o efeito e o seu benefício (de modo geral) são questões válidas e que merecem ser refletidas (KESSLER, 2020).

Além disso é importante salientar que o tratamento medicamentoso proporciona, de modo eficaz, uma diminuição dos sintomas relacionados ao TDAH, como também dos sintomas secundários como a depressão, a baixa auto estima e o baixo rendimento escolar. Entretanto não promove a cura dele (DESIDÉRIO; MIYAZAKI, 2007; ELLIA; AMBROSINI; RAPOPORT, 1999).

Considerando que os fármacos, de primeira linha são o metilfenidato e a lisdexanfetamina e, de segunda linha é a atomoxetina, a seguir serão apresentados aspectos químicos e farmacológicos desses fármacos.

## 4.2.1 Metilfenidato

Produzido por Leandro Panizzon na suíça, o metilfenidato é o princípio ativo de medicamentos como a Ritalina® e Concerta®. Inicialmente não era utilizado para transtornos psiquiátricos, mas sim para redução da fadiga, do emagrecimento, de um melhor desempenho atlético e intelectual. Hoje é mais conhecido por seu uso no tratamento do TDAH (BRANT; CARVALHO, 2012).

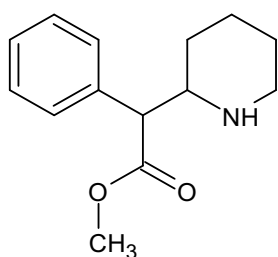
O fármaco Ritalina® é vendido sob a forma de sal, mais conhecido como cloridrato de metilfenidato ( $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ ), este é formado quando o metilfenidato é associado ao ácido clorídrico. O sal cloridrato de metilfenidato é um pó cristalino, branco e inodoro, que apresenta uma melhor estabilidade e biodisponibilidade (PUBCHEM, 2020).

### 4.2.1.1 Aspectos Químicos

O metilfenidato, cujo nome químico é acetato de metil-2-fenil-2-(2-piperidil)acetato, é um estimulante de origem sintética; sua estrutura química é semelhante às anfetaminas; além disso, sendo o farmacóforo do metilfenidato o grupo feniletilmanina, destacado na figura 3.

Sua estrutura mimetiza a dopamina e a adrenalina, portanto, compete com esses neurotransmissores e leva ao bloqueio de seus transportadores (SOUZA; MARTINS; FERNANDES, 2020). Algumas propriedades físico-químicas do fármaco podem ser vistas a seguir na figura 2.

**Figura 2.** Estrutura química e propriedades do metilfenidato.



Nome químico: metil-2-fenil-2-(2-piperidil)acetato

Fórmula química:  $C_{14}H_{19}NO_2$

Massa molecular: 233,31g/mol

Log P: 2.54

Doador de ligação de H: 1

Aceptores de ligação de H: 3

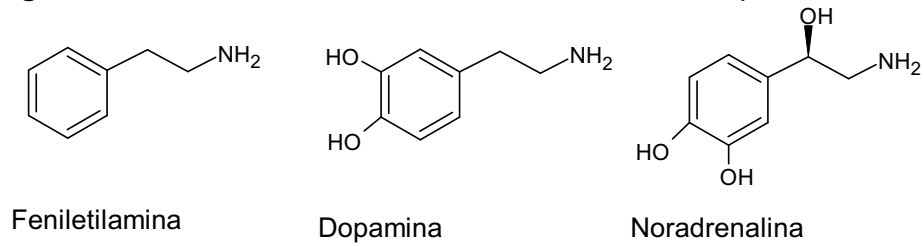
Ligações Rotacionáveis: 4

Tempo de meia-vida: Duas a três horas.

Solubilidade: Insolúvel em água, solúvel em etanol, acetato de etila e em éter



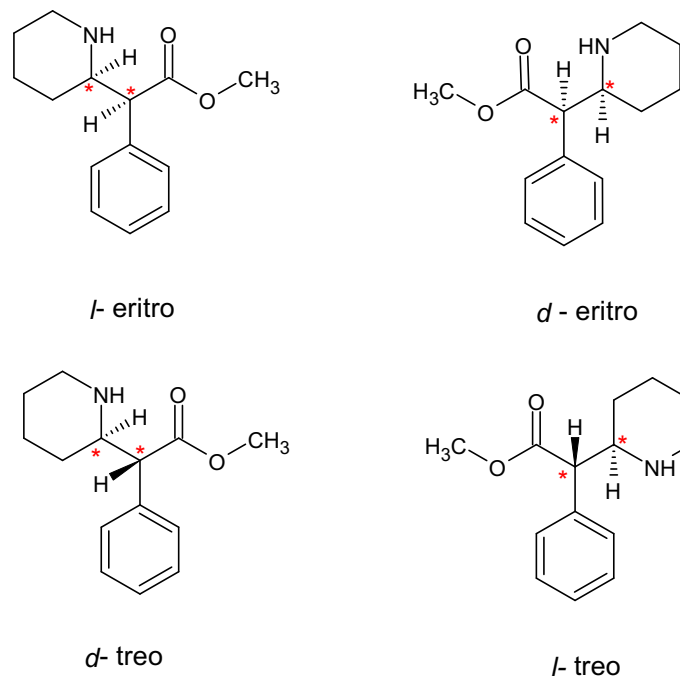
**Figura 3.** Estruturas da feniletilamina, noradrenalina e dopamina.



O metilfenidato possui dois carbonos quirais, assim, apresenta quatro isômeros: *d*-eritro, *l*-eritro, *d*-treo e *l*-treo (Figura 2) (WENTHUR, 2016). Porém, os isômeros eritro foram removidos, devido à associação com efeitos adversos; desta maneira permaneceram apenas os isômeros treo, os quais são responsáveis pelo efeito terapêutico do metilfenidato (MARKOWITZ; STRAUGHN; PATRICK, 2003; WENTHUR, 2016).

Sua administração, então, é feita pela mistura racêmica dos isômeros *d* e *l*-treo, sendo o isômero *d*-treo mais farmacologicamente ativo que *l*-treo (PAN et al., 1996; MARKOWITZ; STRAUGHN; PATRICK, 2003; SOUZA; MARTINS; FERNANDES, 2020).

**Figura 4.** Isômeros do metilfenidato.



Estudos, sobre a relação estrutura-atividade, mostraram que os grupos substituintes na posição 2 de isômeros treos são menos ativos do que os mesmos substituintes nas posições 3 e 4. Substituintes como flúor, cloro, bromo e metóxi, nestas duas últimas posições, mostraram-se mais potentes que o metilfenidato, sendo, o 3-cloro metilfenidato e o 3-bromometilfenidato, os compostos mais ativos (PAN et al., 1994; DEUTSCH et al., 1996).

Os grupos  $-NH_2$ ,  $-OCH_3$  e  $-OH$  na posição 3 foram menos ativos que o metilfenidato, e o grupo *terc*-butil foi aproximadamente 160x menos potente do que o composto sem substituição (PAN et al., 1994; DEUTSCH et al., 1996).

#### 4.2.1.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos

O metilfenidato é um estimulante sintético que atua no sistema nervoso central, mais conhecido por sua ação no Transtorno de Déficit de Atenção. Mas também pode ser utilizado no tratamento de segunda linha da narcolepsia. É utilizado para melhorar os sintomas de hiperatividade, impulsividade e desatenção (COHEN et al., 2015). Tem, como principais efeitos farmacológicos, a inibição dos transportadores de dopamina e de norepinefrina. Dessa forma reduz a sua recaptação e aumenta sua concentração nas fendas sinápticas, logo produz os efeitos desejados (WENTHUR, 2016).

O metilfenidato é responsável por manter a quantidade ideal desses neurotransmissores na fenda sináptica. Isso porque uma quantidade inferior provoca uma sensação de letargia e uma quantidade excessiva pode causar um estado de estresse; contudo uma concentração moderada é ideal para o bom funcionamento do córtex pré-frontal (GUZMAN, 2019).

Esse medicamento age principalmente na região do estriado, do córtex pré-frontal e dos núcleos accumbens, ambas as áreas estão relacionadas à atenção e ao comportamento. As alterações nesses locais estão associadas aos sintomas de TDAH, como uma distração elevada ou uma dificuldade em se concentrar e controlar próprios os impulsos (SOUZA; MARTINS; FERNANDES, 2020)

O metilfenidato costuma ser rapidamente absorvido, obtendo pico plasmático de 1-3 horas após a sua administração oral. Sua rápida distribuição se deve a baixa ligação a proteínas plasmáticas e a uma alta solubilidade lipídica (TAYLOR et al., 2004). Entretanto apresenta uma biodisponibilidade baixa devido ao seu

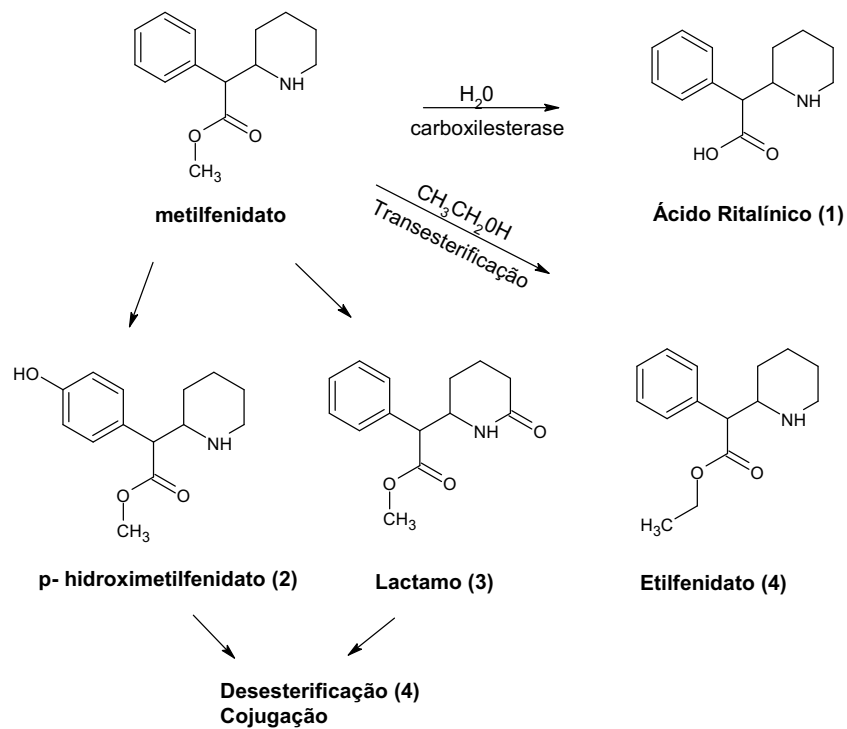
metabolismo de primeira passagem (MORTON; STOCKTON, 2000; ZHU; PATRICK; MARKOWITZ, 2011; KIMKO et al., 2012). Após a administração oral do composto de liberação imediata, a maior parte é excretada na urina: 60% a 86% como ácido ritalínico, 3% é excretada nas fezes e menos de 1% é excretado na forma de metilfenidato (YANG et al., 2014).

O metilfenidato é metabolizado hepaticamente por meio da reação de desesterificação (hidrólise do éster), ocorrendo a formação do ácido ritalínico (1), através da enzima carboxilesterase (figura 5) (MARKOWITZ et al., 2006).

Há também a formação de produtos minoritários pelo metabolismo, como o p-hidroximetilfenidato (2) – que é o metabólito ativo, o lactamo (3) – que está em pequena quantidade (<1%) e é metabolicamente inativo, e o lactamo desesterificado (4) (5-12% da dose).

A administração concomitante de álcool e metilfenidato em altas doses pode formar o metabólito etilfenidato (5), que potencializa os efeitos do metilfenidato no sistema nervoso central (MARKOWITZ et al., 1999).

**Figura 5.** Mapa de metabólitos do metilfenidato.



#### 4.2.1.3 Interações medicamentosas

Estudos farmacológicos mostraram que a administração oral de metilfenidato pode inibir o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, possuindo efeitos fortes no metabolismo da imipramina, elevando sua concentração (KUPFERBERG; JEFFERY; HUNNINGHAKE, 1972) e efeitos mais leves na desipramina (PATAKI et al., 1993)

A pesquisa apontou, também, que a carbamazepina induz o metabolismo do metilfenidato, dependendo da dose administrada. Além disso, observaram, também, que doses elevadas de carbamazepina reduzem os níveis de metilfenidato à metade; enquanto doses mais baixas possuem efeitos menores (BEHAR; SCHALLER; SPREAT, 1998; SCHALLER; BEHAR, 1999).

Ainda, inibe o metabolismo de fármacos como ciclosporina, anticoagulantes como a cumarina, anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína e primidona (GARRETTSON, PEREL, DAYTON, 1969; LEWIS et al., 200; DAILYMED, 2020).

#### 4.2.2 Lisdexametamina (Venvanse®)

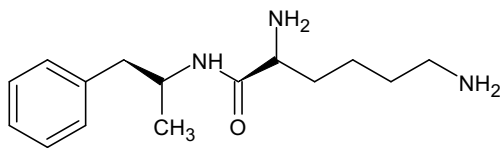
##### 4.2.2.1 Aspectos químicos

A lisdexametamina é um pró-fármaco inativo derivado da amfetamina. Após sua administração, ocorre a clivagem do grupo lisina, por conseguinte é convertido à dextroamfetamina, isto é, sua forma ativa (figura7).

Seu nome químico é Dimetanossulfonato de (2S) -2,6-diamino-N - ([1S] -1-metil-2-feniletil]) hexanamida. Tem como função, a liberação de neurotransmissores como a dopamina e noradrenalina no espaço extraneural.

É o princípio ativo do fármaco Venvanse®, comercializado na forma de sal misto de amfetamina, chamado de dimesilato de lisdexametamina (PUBCHEM, 2020). Suas propriedades físico-químicas do fármaco podem ser vistas na figura 6.

**Figura 6.** Estrutura química e propriedades da lisdexanfetamina.



Nome químico: Dimetanossulfonato de (2S) -2,6-diamino-N-([1S]-1-metil-2-feniletíl) hexanamida

Fórmula química: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O

Massa molecular: 263.38 g/mol

Log P: 0.72

Doador de ligação de H: 3

Aceptores de ligação de H: 3

Ligações Rotacionáveis: 8

Tempo de meia-vida: 12 horas – Dextroanfetamina

1 hora - lisdexanfetamina

Solubilidade: Alta solubilidade aquosa e baixa lipofilia.

#### 4.2.2.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco da *d*-anfetamina, estimulante do sistema nervoso central. Utilizado para tratar os sintomas de TDAH e, também, para o tratamento de transtorno de compulsão alimentar periódica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013;). Tem como mecanismo de ação, a inibição da recaptação de dopamina e de noradrenalina no neurônio pré-sináptico e o aumento da liberação desses neurotransmissores no espaço extraneural. Dessa forma melhora a atenção e diminui a hiperatividade e impulsividade (HEAL; CHEETHAM; SMITH, 2009; MCELROY et al., 2015).

Além disso, inibe a monoamina oxidase, reduz o seu metabolismo e aumenta sua disponibilidade sináptica (HEAL et al., 2013). Em decorrência disso, amplia a transmissão dopaminérgica nas vias mesolímbica e mesocortical, ambas relacionadas à memória e à função executiva (SPENCER et al., 2015).

Apresenta potencial abusador por ser um agonista da serotonina, norepinefrina e dopamina. Desta maneira é bastante utilizado para atingir um nível eufórico (HEAL et al., 2013). Ainda possui um risco muito menor do que outros medicamentos utilizados para o mesmo fim, devido à lisina acoplada na molécula que permite uma liberação retardada da forma ativa (EKSTRAND; MURPHY; WIDEMAN, 2019).

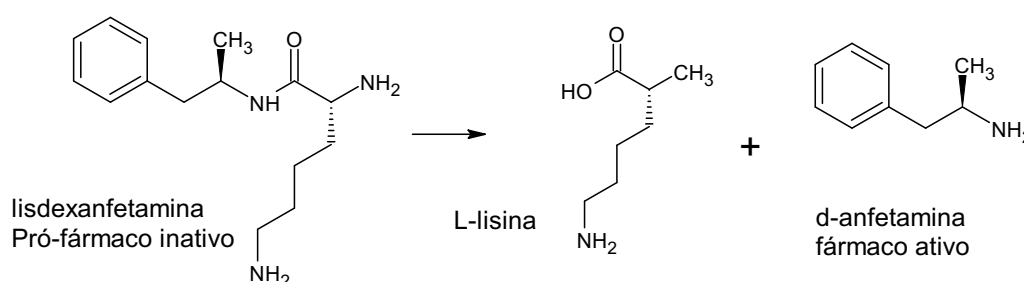
Independente da forma de administração da lisdexanfetamina, seja por via oral, intranasal e intravenosa, o perfil farmacocinético da *d*-anfetamina é

relativamente parecido (ERMER et al., 2011; JASINSKI; KRISHNAN, 2009). Em relação à sua biodisponibilidade, embora a ingestão de alimentos leve a uma diminuição da concentração máxima (C<sub>max</sub>), aumenta o tempo necessário para atingir o pico plasmático (T<sub>max</sub>). Esse aumento não afeta a absorção. Assim, pode ser ingerido tanto em jejum como no estado alimentado (KRISHNAN, ZANG, 2008; PENNICK, 2010). O pH gástrico não afeta a absorção de lisdexanfetamina, porque não ocorre interações com medicamentos que reduzam o pH gástrico como, por exemplo, omeprazol (HAFFEY, 2009; GOODMAN, 2010).

Como já fora mencionado, a lisdexanfetamina é um pró-fármaco e apresenta baixa lipofilicidade, ademais não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (COMIRAN et al., 2016). Dessa forma, permanece farmacologicamente inativo até sofrer a hidrólise enzimática, sendo, então, convertido de lisdexanfetamina a dextro-anfetamina (*d*-anfetamina), por meio da clivagem do aminoácido L-lisina, conforme apresentado na figura 7 (MATTOS, 2014).

A lisina serve como substrato para as proteínas transportadoras de peptídeos, especialmente a (PEPT1) que é expresso no intestino delgado, relacionado a uma rápida absorção intestinal (PENNICK, 2010). A porção ativa, então, atravessa a barreira hematoencefálica e aumenta a neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, exercendo seus efeitos (ERMER; PENNICK; FRICK, 2016).

**Figura 7.** Conversão enzimática da lisdexanfetamina em *d*-anfetamina e lisina.



A hidrólise enzimática possui uma taxa limitada, de modo que a conversão de lisdexanfetamina em *d*-anfetamina é gradual e prolongada, bem como não pode ser aumentada com o aumento da concentração do pró-fármaco na corrente sanguínea (ex.: injeção intravenosa) (BIEDERMAN et al., 2007; ERMER et al., 2012; HEAL et al., 2013; RONCERO; ÁLVARES, 2014).

Uma vez liberada, a *d*-anfetamina é metabolizada no fígado, principalmente pela CYP2D6, sendo os metabólitos principais: 4-hidroxianfetamina, alfa-hidroxi-anfetamina, norefedrina e 4-hidroxinorefedrina (DRUGBANK, 2020). Sua eliminação ocorre predominantemente pela urina (96,4%) e pela a excreção fecal, a qual corresponde a menos de (0,3%) (KRISHNAN; PENNICK; STARK, 2008).

#### 4.2.2.3 Interações medicamentosas

O uso de lisdexanfetamina com inibidores da MAO, podem levar a interações medicamentosas, em virtude de uma inibição competitiva pela enzima. Por exemplo, a utilização concomitante a antidepressivos MAO retardam o metabolismo das anfetaminas, aumentam seus efeitos e causam sintomas de crise hipertensiva, como dores de cabeça e efeitos neurológicos tóxicos, além de hiperpirexia maligna podendo ser fatal (DAILYMED, 2020)

A utilização de Venvanse® junto a fármacos serotoninérgicos e a inibidores da CYP2D6, podem elevar as concentrações de *d*-anfetamina, de forma que aumenta o risco de apresentar síndrome da serotonina. Além disso, também pode elevar a atividade de medicamentos com atividade simpatomimética, conseqüentemente, leva ao aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (DAILYMED,2020; PUBCHEM, 2020).

Os agentes alcalinizantes urinários podem aumentar os níveis sanguíneos e potencializar a ação da anfetamina. Ao contrário dos agentes acidificantes, que podem diminuir os níveis sanguíneos e, assim, reduzir a eficácia Venvanse® igualmente (PUBCHEM, 2020). O uso de Venvanse® concomitante a antidepressivos tricíclicos pode causar aumento na concentração de *d*-anfetamina no cérebro, com isso potencializando os efeitos cardiovasculares (DAILYMED, 2020; PUBCHEM, 2020).

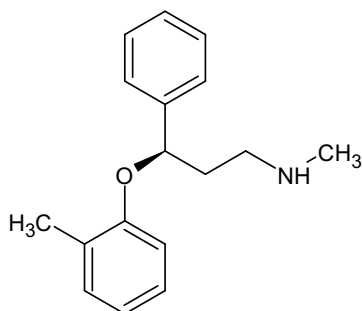
### 4.3.3 Atomoxetina

#### 4.3.3.1 Aspectos químicos

A atomoxetina foi lançada em 2003 nos Estados Unidos, comercializada com o nome de marca Strattera® e considerada um avanço no tratamento do transtorno

de déficit de atenção (TDAH) (SAUER; RING; WITCHER, 2005). Foi o primeiro medicamento não estimulante aprovado pela FDA (Food and Drug Administration). Suas propriedades físico-químicas do fármaco podem ser vistas na figura 8.

**Figura 8.** Estrutura química e propriedades da atomoxetina.



Nome químico: cloridrato de N-metil-gama (2 metilfenoxi) benzenopropamina

Fórmula química: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO

Massa molecular: 255.35

Log P: 3.28+/- 0.27

Doador de ligação de H: 1

Aceptores de ligação de H: 2

Ligações Rotacionáveis: 6

Tempo de meia-vida: 5 horas (metabolismo extenso)

24 horas (metabolismo fraco)

Solubilidade: Alta solubilidade aquosa

#### 4.3.3.2 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos

A atomoxetina é um medicamento não estimulante utilizado para tratar o transtorno de déficit de atenção (TDAH) em crianças, em adolescentes e em adultos (SAUER; RING; WITCHER, 2005). Atua como um inibidor seletivo do transportador pré-sináptico de noradrenalina, por conseguinte aumenta a disponibilidade do neurotransmissor no sistema nervoso central (BYMASTER et al., 2002).

Ademais costuma ser rapidamente absorvida após a administração oral, pois apresenta alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade da membrana (SAUER; RING; WITCHER, 2005). O tempo que esse medicamento leva para atingir a concentração plasmática máxima (T<sub>max</sub>) é, em média, de 1,5 a 2,5 horas (YU; LI; MARKOWITZ, 201). Já os alimentos não afetam a extensão; entretanto podem reduzir a C<sub>max</sub> em torno de três horas (BYMASTER et al., 2002).

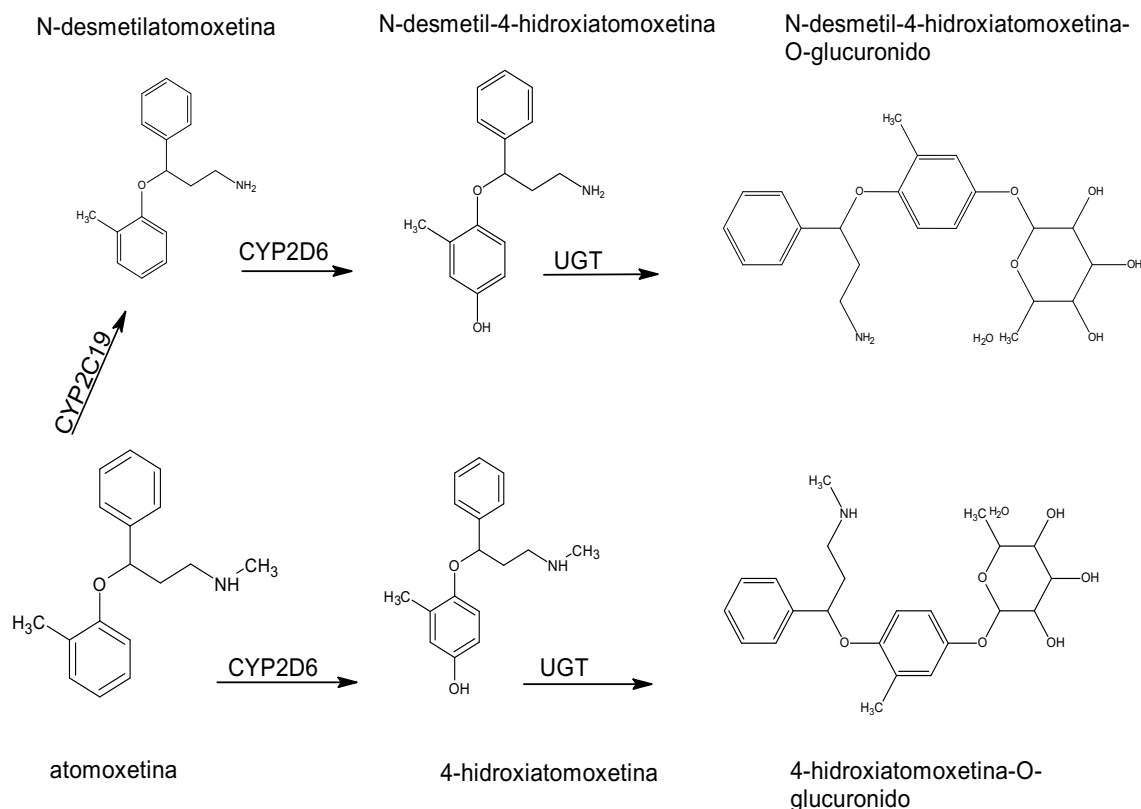
A principal via enzimática para a eliminação da atomoxetina é o citocromo P450 2D6 (CLEMOW; BUSHE, 2015). Devido aos polimorfismos genéticos, ocorre diferenças na extensão de atividade enzimática dessa via, logo acarreta diferenças no metabolismo de várias drogas (MICHELSON et al., 2007).



A biodisponibilidade oral absoluta dessa medicação é 63% em indivíduos, que apresentam atividade metabólica normal, e 94%, naqueles que apresentam atividade reduzida. (SIMPSON; PERRY, 2003). Apresenta, também, volume de distribuição adequado, bem como é altamente ligada a proteínas plasmáticas, em especial a albumina. A maior parte da atomoxetina, cerca de 80%, é excretada na urina, como 4-hidroxiatomoxetina glucuronidada, 17% é excretada nas fezes e, apenas 3%, do medicamento excretado, está na sua forma inalterada (SIMPSON; PERRY, 2003).

Três vias principais são utilizadas na sua biotransformação: hidroxilação do anel aromático, hidroxilação benzílica e N-desmetilação. Além disso, pode também ocorrer oxidação aromática secundária na maior parte dos metabólitos (SAUER; RING; WITCHER, 2005). O principal metabólito, formado pela biotransformação, é a 4-hidroxiatomoxetina, mediante à hidroxilação aromática no anel, de acordo com a figura 9. A posteriori sofre glucuronidação, transforma-se em 4-hidroxiatomoxetina-O-glucuronido e, dessa forma é excretado. Como metabólito secundário temos a N-desmetilatomoxetina, produto de uma reação de N-desalquilação. (SAUER et al., 2003).

**Figura 9.** Metabolismo da atomoxetina.



#### 4.3.3 Interações medicamentosas

A administração da atomoxetina, junto com agonistas adrenérgicos beta 2 como albuterol, epinefrina e pseudoefedrina, deve ser realizada com prudência, pois pode apresentar inúmeros efeitos adversos cardiovasculares como taquicardia, hipertensão e palpitações (LILLY, 2003). Além disso, como a atomoxetina, possui o risco de aumentar a pressão arterial. Portanto, necessita um cuidado especial ao administrar concomitantemente com agentes pressores (BELLE et al., 2002). Em relação à administração de midazolam junto à atomoxetina, provocou um aumento de 16% Da  $C_{max}$  e AUC do midazolam (LILLY, 2003).

Estudos *in vitro*, realizados com a atomoxetina e outros medicamentos altamente ligados a proteínas plasmáticas, como fenitoína, diazepam, varfarina e ácido acetilsalicílico, observaram que a atomoxetina não prejudica a ligação dessas medicações à albumina humana e vice-versa (LILLY, 2003).

Já a administração da paroxetina concomitante à atomoxetina demonstrou aumento da  $C_{max}$  no estado estacionário da atomoxetina (BELLE et al., 2002). Foi observado, também, a redução das concentrações plasmáticas do metabólito ativo da atomoxetina quando administrado junto à bupropiona (TODOR et al., 2016).

Vale ressaltar que não é recomendada a administração de atomoxetina com inibidores da monoamina oxidase, devido ao elevado risco de reações adversas graves e possivelmente fatais. Entre elas: hipertemia, mioclonia, rigidez, intensa agitação, delírio e coma (LILLY, 2003).

## 6 CONCLUSÃO

O transtorno de déficit atenção não possui cura. Entretanto, com o tratamento adequado, o indivíduo TDAH consegue uma redução significativa dos sintomas característicos da doença, como impulsividade, hiperatividade e desatenção.

Vimos que os fármacos estimulantes são o tratamento mais utilizado para o controle da doença. O metilfenidato e a lisdexanfetamina são os medicamentos de primeira escolha e, como opção não estimulante – de segunda linha, há a atomoxetina.

Em relação ao metilfenidato, ele apresenta-se a mais tempo no mercado, possui sua farmacocinética e sua farmacodinâmica bem elucidadas, assim como inúmeros estudos que comprovam sua eficácia e sua estabilidade. Estudos também apontaram que: as alterações de substituintes na molécula de metilfenidato podem produzir fármacos mais potentes; e, o efeito farmacológico do metilfenidato se encontra no isômero *d*-treo, assim, leva à continuação da busca por novos fármacos mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

No que concerne a lisdexanfetamina e a atomoxetina, embora apresentaram-se eficazes no controle dos sintomas do TDAH, estão a pouco tempo no mercado. Logo necessita-se mais estudos em relação, por exemplo, à sua segurança a longo prazo e ao seu impacto na qualidade de vida. A saber, a atomoxetina não apresenta a mesma potência que os fármacos estimulantes, entretanto é uma ótima alternativa para as pessoas que não podem fazer uso dos fármacos de primeira linha, devido a seus efeitos colaterais e ao abuso desses medicamentos.

Entender as propriedades químicas e farmacológicas é parte fundamental para avaliar a eficácia e estabilidade de um fármaco. Isso estimula também o desenvolvimento de novos fármacos mais potentes e com menos efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS

- ABDA, Associação Brasileira do Déficit de Atenção. **O que é TDAH**. Disponível em: <https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>. Acesso em: 11 jan. 2020.
- ABDA, Associação Brasileira do Déficit de Atenção. **Tratamento**. Disponível em: <https://tdah.org.br/tratamento/>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD / Labs). **ACD/ChemSketch**. Versão 2.0.2012 [S. l.]. Disponível em: <https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/download.php>. Acesso em: 21 nov. 2020.
- ADLER, Lenard. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal Of Clinical Psychiatry**, [S. l.], p. 1-10, 2008.
- AKAY, Aynur P. *et al.* Effects of long-term methylphenidate treatment: A pilot follow-up clinical and SPECT study. **Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [S. l.], p. 1219-1224, out. 2006.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. [S. l.], 2013.
- AMOR, Leila B.. *et al.* Perinatal complications in children with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. **Journal Of Psychiatry And Neuroscience**, [S. l.], p. 120-126, mar. 2005.
- ASATOOR, A. M. *et al.* The Excretion Of Dexamphetamine And Its Derivatives. **British Journal Of Pharmacology And Chemotherapy**, [S. l.], v. 24, n. 1, p.293-300, fev. 1965. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1965.tb02105.x>.
- ASSOCIATION, American Psychiatric. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. [S. l.], 947 p., 2013.
- BARCLEY, Russell A. *et al.* A Review Of Stimulant Drug Research With Hyperactive Children. **Journal Of Child Psychology And Psychiatry**, [S. l.], v. 18, n. 2, p.137-165, ago. 1977. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.14697610.1977.tb00425.x>.
- BARCLEY, Russell A. A Review Of Stimulant Drug Research With Hyperactive Children. **Journal Of Child Psychology And Psychiatry**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 137-165, abr. 1977. Wiley.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1111/j.1469-7610.1977.tb00425.x>
- BARCLEY, Russell A. *et al.* Side Effects of Methylphenidate in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systemic, Placebo-Controlled Evaluation. **American Academy Of Pediatrics**, [S. l.], p. 184-192, ago. 1990.

BEHAR, D.; SCHALLER, J.; SPREAT, S.. Extreme Reduction Of Methylphenidate Levels By Carbamazepine. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. I.], v. 37, n. 11, p.1128-1129, nov. 1998. Elsevier BV.[https://jaacap.org/article/S0890-8567\(09\)66617-X/pdf](https://jaacap.org/article/S0890-8567(09)66617-X/pdf)

BELLE, Donna J. *et al.* Effect of Potent CYP2D6 Inhibition by Paroxetine on Atomoxetine Pharmacokinetics. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [S. I.], v. 42, n. 11, p. 1219-1227, nov. 2002. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1177/009127002762491307>

BIEDERMAN, Joseph. *et al.* Family-Genetic and Psychosocial Risk Factors in DSM Attention Deficit Disorder. **Journal Of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. I.], p. 526-533, jul. 1990.

BIEDERMAN, Joseph; FARAONE, Stephen V.. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. **American Journal Of Psychiatry**, [S. I.], p. 564-577, maio 1991.

BIEDERMAN, Joseph. *et al.* Efficacy and Safety of Ritalin® LA™, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Pediatric Drug**, [S. I.], p. 833-841, maio 2003.

BIEDERMAN, Joseph; FARAONE, Stephen V. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, [S.I.], p. 237-248, jul. 2005.

BIEDERMAN, Joseph. *et al.* Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. **Clinical Trial**, [S. I.], p. 450-463, mar. 2007.

BIEDERMAN, J; NEWCORN, J.; SPRICH, J. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], p. 564-577, maio 1991.

BIEDERMAN, Joseph.*et al.* lisdexamfetamine dimesylate and Mixed-amphetamine Salts Extended-Release in Children with ADHD: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Analog Classroom Study. **Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 62, n. 9, p.970-976,mar. 2007. Elsevier BV.<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.015>.

BLUM, Nathan J. *et al.* Effect of osmotic-release oral system methylphenidate on different domains of attention and executive functioning in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [S. I.], v. 53, n. 9, p. 843-849, 18 maio 2011. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1111/j.14698749.2011.03944.x>.

BLICK, Stephanie K; KEATING, Gillian M. Lisdexamfetamine. **Pediatric Drugs**, [S. I.], v. 9, n. 2, p. 129-135, nov. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00148581-200709020-00007>.

BOTTING, Nicola. *et al.* Attention Deficit Hyperactivity Disorders and Other Psychiatric Outcomes in Very Low Birthweight Children at 12 Years. **Journal Of Child Psychology And Psychiatry**, [S. l.], p. 931-941, nov. 1997.

BRANT, Luiz Carlos; CARVALHO, Tales. Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade. **Interface- Comunicação, Saúde, Educação**, [S. l.], p. 623-636, jul. 2012.

BYMASTER, Frank P. *et al.* Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], p. 699-711, nov. 2002.

CLEMOW, David B; BUSHE, Chris J. Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. **Journal Of Psychopharmacology**, [S. l.], p. 1221-1230, 2015.

COHEN, Yael G. *et al.* Methylphenidate use among medical students at Ben-Gurion University of the Negev. **Journal Of Neurosciences In Rural Practice**, [S. l.], v. 6, n. 03, p.320-325, dez. 2015. Georg ThiemeVerlag KG.<http://dx.doi.org/10.4103/0976-3147.158749>.

COMIRAN, Eloisa.*et al.* Lisdexamfetamine: A pharmacokinetic review. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 89, p.172-179, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.04.026>.

COUTINHO, Gabriel.*et al.* Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: contribuição diagnóstica de avaliação computadorizada de atenção visual. **Revista de Psiquiatria. Clínica**, [S. l.], p.215-222, 18 dez. 2007.

DALEY, D. *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. **Child Care Health AndDevelopment**, [S. l.], p. 254-266, jun. 2009.

DAILYMED. **VYVANSE- lisdexamfetamine**. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=704e4378-ca83-445c-8b45-3cfa51c1ecad>. Acesso em: 25 fev. 2020.

DACKIS, Charles A.; Gold, Mark. Addictiveness of Central Stimulants. **Advances In Alcohol & Substance Abuse**, [S. l.], p. 9-26, set. 1990.

DAVISS, W. Burleson *et al.* Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], p. 307-314, mar. 2001.

DESIDÉRIO, Rosimeire C. S.; MIYAZAKI, Maria Cristina de O.S.. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH): orientações para a família. **Psicologia**

**Escolar e Educacional**, [S. l.], v. 11, n. 1, p.165-176, jun. 2007. Fap. UNIFESP(SCIELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-85572007000100018>.

DEUTSCH, Howard M. *et al.* Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure–Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 39, n. 6, p.1201-1209, jan. 1996. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm950697c>.

DRUGBANK. **Lisdexamfetamine**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01255>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ELIA, Josephine; AMBROSINI, Paul J.; RAPOPORT, Judith L.. Treatment of Attention-Deficit–Hyperactivity Disorder. **Drug Therapy**, [S. l.], p. 780-788, mar. 1999.

ERMER, James C. *et al.* Intranasal versus Oral Administration of Lisdexamfetamine Dimesylate. **Clinical Drug Investigation**, [S. l.], v. 31, n. 6, p.357-370, jun. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/11588190-000000000-00000>.

ERMER, James C. *et al.* Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine Dimesylate after Targeted Gastrointestinal Release or Oral Administration in Healthy Adults. **Drug Metabolism And Disposition**, [S. l.], v. 40, n. 2, p.290-297, 28 out. 2011. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.111.040691>.

ERMER, James C.; PENNICK, Michael; FRICK, Glen. Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. **Clinical Drug Investigation**, [S. l.], v. 36, n. 5, p.341-356, 28 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-015-0354-y>.

EKSTRAND, Ethan; MURPHY, Helen M.; WIDEMAN, Cyrilla H. The effects of the prodrug Vyvanse on spatial working memory and adiposity in rats. **Pharmacology, Biochemistry And Behavior**, [S. l.], p. 1-9, ago. 2019.

FARAONE, Stephen V.; BUITELAAR, Jan. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. **European Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 19, n. 4, p.353-364, 10 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>.

FINDLING, Robert L. *et al.* Efficacy and Safety of lisdexamfetamine dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 395-405, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.007>.

GARNOCK-JONES, Karly P.; KEATING, Gillian M.. Atomoxetine A Review of its Use in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **Pediatric Drugs**, [S. l.], p. 203-226, nov. 2009.



GARRETTSON, Lorne K.; PEREL, James M.; DAYTON, Peter G. Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl biscoumacetate. **Jama: Journal Of The American Medical Association**, [S. l.], p.2053-2056, 1969.

GOMES, Marcelo; VILANOVA, Luiz. Transtorno de déficit de atenção-hiperatividade na criança e no adolescente: diagnóstico e tratamento. **Revista.neurociências**, [S. l.], p.140-144, 1999.

GOODMAN, David W. lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse), A Prodrug Stimulant for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Drug Review**, [S. l.], p.1-40, 2010.

GORNICK, M.C. *et al.* Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. **American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [S. l.], v. 144, n. 3, p.379-382, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30460>.

GREENHILL, Laurence L. *et al.* Summary of the Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents, and Adults. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 40, n. 11, p.1352-1355, nov. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200111000-00020>.

GUZMAN, Flavio. **Metilfenidato para TDAH: mecanismo de ação e formulações**. Disponível em:[https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/methylphenidate-for-adhd-mechanism-of-action-and-formulations-2194#Download\\_this\\_PDF](https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/methylphenidate-for-adhd-mechanism-of-action-and-formulations-2194#Download_this_PDF). Acesso em: 20 out. 2020.

HAFFEY, Mary B. *et al.* Effects of Omeprazole on the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Extended-Release Mixed Amphetamine Salts in Adults. **Postgraduate Medicine**, [S. l.], v. 121, n. 5, p.11-19, set. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2009.09.2048>.

HEAL, D.J.; CHEETHAM, S.C; SMITH, S.L.. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 57, n. 7-8, p.608-618, dez. 2009. Elsevier BV.<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.08.020>.

HEAL, David J.*et al.* Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. **Journal Of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 27, n. 6, p.479-496, 28 mar. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881113482532>.

JASINSKI, Dr.; KRISHNAN, S.. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. **Journal Of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 23, n. 4, p.410-418, 17 jul. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108093841>.

JENSEN, Peter S. *et al.* Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. **Journal Of Developmental & Behavioral Pediatrics**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 60-73, fev.2001. Ovid

Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00004703-200102000-00008>.

JILLANI, Sarah. *et al.* Atomoxetine for the Treatment of ADHD in Incarcerated Adolescents. **Journal Of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], p. 158-163, jul. 2016.

KATZMAN, M.; STERNAT, T.. A Review of OROS Methylphenidate (Concerta) in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Cns Drugs**, [S. l.], p. 1-29, nov. 2014.

KESSLER, Eve. **Untreated ADHD: Lifelong Risks**. Disponível em: <https://www.smartkidswithld.org/getting-help/adhd/untreated-adhd-lifelong-risks/>. Acesso em: 10 set. 2020.

KESSLER, Ronald C. *et al.* The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. **American Journal Of Psychiatry**, [S. l.], v. 163, n. 4, p.716-723, abr. 2006. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>.

KIMKO, Hui; CROSS, James; ABERNETHY, Darrell. Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], p. 457-470, dez. 1999.

KIMKO, Holly.*et al.* Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis. **Journal Of Pharmacokinetics And Pharmacodynamics**, [S. l.], v. 39, n. 2, p.161-176, 22 jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-011-9238-9>.

KRISHNAN, Suma; ZHANG, Yuxin. Relative Bioavailability of Lisdexamfetamine 70-mg Capsules in Fasted and Fed Healthy Adult Volunteers and in Solution: A Single-Dose, Crossover Pharmacokinetic Study. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 48, n. 3, p.293-302, mar. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270007310381>.

KRISHNAN, Suma M; PENNICK, Michael; STARK, Jeffrey G. Metabolism, Distribution and Elimination of lisdexamfetamine dimesylate. **Clinical Drug Investigation**, [S. l.], v. 28, n. 12, p.745-755, 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/0044011-200828120-00002>.

KUPFERBERG, Harvey J.; JEFFERY, William; HUNNINGHAKE, Donald B.. Effect of methylphenidate on plasma anticonvulsant levels. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, [S. l.], v. 13, n. 2, p.201-204, mar. 1972. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt1972132201>.

KUTCHER, Stan. *et al.* International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], p. 11-28, jan. 2004.

LAM, Alexandra P. *et al.* Long-term Effects of Multimodal Treatment on Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Follow-up Analysis of the COMPAS Trial. **Jama Network Open**, [S. l.], p. 1-17, maio 2019.

LEWIS, Beverly R. *et al.* Pharmacokinetic Interactions between Cyclosporine and Bupropion or Methylphenidate. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 11, n. 2, p.193-198, jun. 2001. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/104454601750284117>.

LILLY, Eli. STRATTERA (atomoxetine HCl). **Clinical Pharmacology**, Indianópolis, p. 1-21, jan. 2003.

LOPEZ, Frank *et al.* Comparative Efficacy of Two Once Daily Methylphenidate Formulations (Ritalin® LA and Concerta®) and Placebo in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across the School Day. **Pediatric Drugs**, [S. l.], v. 5, n. 8, p. 545-555, 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00148581-200305080-00005>.

LOU, Hc. Etiology and pathogenesis of Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. **Acta Paediatrica**, [S. l.], v. 85, n. 11, p.1266-1271, nov. 1996. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13909.x>.

LOUZÃ NETO, Mario Rodrigues. **TDAH ao longo da vida**. [S. l.]: Artmed, 2010. 388 p.

MADAAN, Vishal *et al.* Update on optimal use of lisdexamfetamine in the treatment of ADHD. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, [S. l.], p.977-983, jul. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s34092>.

MARKOWITZ, John S. *et al.* Detection of the Novel Metabolite Ethylphenidate After Methylphenidate Overdose With Alcohol Coingestion. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S. l.], v. 19, n. 4, p.362-366, ago. 1999. Ovid Technologies (WoltersKluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-199908000-00013>.

MARKOWITZ, John S.; STRAUGHN, Arthur B.; PATRICK, Kennerly S.. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. **Pharmacotherapy**, [S. l.], p. 1281-1299, out. 2003.

MARKOWITZ, John S. *et al.* A Comprehensive In Vitro Screening of d-, l-, and dl-threo-Methylphenidate: an exploratory study. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 687-698, dez. 2006. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2006.16.687>.

MATTOS, Paulo. Dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: farmacocinética, eficácia e segurança em crianças e adolescentes. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, p. 1-10, abr. 2014.

MCELROY, Susan L. *et al.* Efficacy and Safety of lisdexamfetamine for Treatment of Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder. **Jama Psychiatry**, [[S. I.], v. 72, n. 3, p.235-246, 1 mar. 2015. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2162>.

MICHELSON, David. *et al.* Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. **Pediatrics**, [S. I.], p. 1-9, nov. 2001.

MICHELSON, David. *et al.* Once-Daily Atomoxetine Treatment for Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a randomized, placebo-controlled study. **American Journal Of Psychiatry**, [S. I.], v. 159, n. 11, p. 1896-1901, nov. 2002. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1896>.

MICHELSON, David. *et al.* CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. **Journal Of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. I.], p. 242-251, fev. 2007.

MONGIA, Monica. *et al.* Cognitive Behavior Therapy for Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Recent Randomized Controlled Trials. **Current Psychiatry Reports**, [S. I.], v. 14, n. 5, p.561-567, 4 ago. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-012-0303-x>.

MONTEIRO, Bárbara C.. TDAH: Proposta de tratamento clínico para crianças e adolescentes através da terapia cognitivo-comportamental. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, [S. I.], p. 101-108, 2014.

MORIYAMA, Tais S. *et al.* Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD—a systematic review of available meta analyses. **Cns Spectrums**, [S. I.], v. 18, n. 6, p.296-306, 6 jun. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s109285291300031x>.

MORTON, W. Alexander; STOCK, Gwendolyn G.. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. **The Primary Care Companion To The Journal Of Clinical Psychiatry**, [S. I.], v. 02, n. 05, p. 159-164, 1 out. 2000. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/pcc.v02n0502>.

MURRAY, Desiree W. *et al.* Effects of OROS Methylphenidate on Academic, Behavioral, and Cognitive Tasks in Children 9 to 12 Years of Age With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Clinical Pediatrics**, [S. I.], v. 50, n. 4, p. 308-320, 23 mar. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922810394832>.

PAN, Dong feng. *et al.* Binding of bromine-substituted analogs of methylphenidate to monoamine transporters. **European Journal O Pharmacology**, [S. I.], v. 264, n. 2, p.177-182, out. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)00460-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(94)00460-9).

PATAKI, Caroly S. *et al.* Side Effects of Methylphenidate and Desipramine Alone and in Combination in Children. **Journal Of The American Academy Of Child &**

**Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 32, n. 5, p.1065-1072, set. 1993. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199309000-00028>.

PENNICK, Michel. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, [S. l.], p.317-327, jun. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s9749>.

PIRES, Thiago de Oliveira; SILVA, Cosme Marcelo Furtado Passos da; ASSIS, Simone Gonçalves de. Ambiente familiar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 624-633, ago. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102012005000043>.

PUBCHEM. **Atomoxetina**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54841>. Acesso em: 23 nov. 2020.

PUBCHEM. **Imipramina**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3696>. Acesso em: 23 nov. 2020.

PUBCHEM. **Nortriptilina**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4543>. Acesso em: 23 nov. 2020.

PUBCHEM. **Bupropiona**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444>. Acesso em: 23 nov. 2020.

PUBCHEM. **COMPOUND SUMMARY Methylphenidate**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4158>. Acesso em: 11 jan. 2020.

PUBCHEM. **COMPOUND SUMMARY Lisdexamfetamine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lisdexamfetamine>. Acesso em: 21 jan. 2020.

PUBCHEM. **Cloridrato de Metilfenidato**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9280>. Acesso em: 25 jan. 2020.

RIGGS, Paula D. *et al.* An Open Trial of Bupropion for ADHD in Adolescents With Substance Use Disorders and Conduct Disorder. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 37, n. 12, p. 1271-1278, dez. 1998. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199812000-00010>.

RUSSI, María Eugenia. Experiencia en La utilización de lisdexanfetamina em el manejo del TDAH de niños y adolescentes. **Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 241-249, 30 set. 2018. Asociacion Espanola de Psiquiatria del Nino y del Adolescente - Aepnya. <http://dx.doi.org/10.31766/revpsij.v35n3a2>.

RODRIGUES, Maria Aparecida P.; FACCHINI, Luiz Augusto; LIMA, Maurício Silva de. Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidade do Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], p. 107-114, jul. 2006.

ROHDE, Luis A. *et al.* Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 80, n. 2, p.1678-4782, abr. 2004.

FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572004000300009>.

RONCERO, Carlos; ÁLVAREZ, F. Javier. The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD and other psychiatric disorders. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [S. l.], v. 14, n. 8, p. 849-865, 20 jun. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2014.932691>.

SAFREN, Steven A. *et al.* Cognitive Behavioral Therapy VS Relaxation With Educational Support for Medication-Treated Adults With ADHD and Persistent Symptoms. **Jama**, [S. l.], v. 304, n. 8, p.875-880, 25 ago. 2010. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1192>.

SANTOS, Leticia de Faria; VASCONCELOS, Laércia Abreu. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças: uma revisão interdisciplinar. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 717-724, dez. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-37722010000400015>.

SAUER, John-Michael *et al.* Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. **Drug Metabolism and Disposition**, [S. l.], p. 98-107, jan. 2003.

SAUER, John-Michael; RING, Barbara J.; WITCHER, Jennifer W.. ClinicalPharmacokinetics of Atomoxetine. **Clinical Pharmacokinetics**, [S. l.], p. 571-590, jul. 2005.

SCHALLER, James L.; BEHAR, David. Carbamazepine and methylphenidate in ADHD. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 38, n. 2, p.112-113, fev. 1999. Elsevier BV.<http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199902000-00006>.

SCHEFFLER, Richard M. *et al.* The Global Market For ADHD Medications. **Health Affairs**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 450-457, mar. 2007. Health Affairs (Project Hope). <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.26.2.450>.

SEGENREICH, Daniel; MATTOS, Paulo. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH: uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. **Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 117-123, 2004. FapUNIFESP(SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832004000300001>.

SIMPSON, Dene; PERRY, Caroline M. Atomoxetine. **PediatricDrugs**, [S. l.], p. 407-415, maio 2003.

SPENCER, Thomas. *et al.* Effectiveness and Tolerability of Tomoxetine in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], p. 693-695, abr. 1998.

SPENCER, Thomas; BIEDERMAN, Joseph; WILENS, Timothy. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychiatric Clinics of North American**, [S. l.], p. 373-383, jul. 2004.

SPENCER, Robert C.; DEVILBISS, David M.; BERRIDGE, Craig W..The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 77, n. 11, p.940-950, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.013>.

STEELE, Margaret *et al.* A randomized, controlled, effectiveness trial of oros-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit- hyperactivity disorder. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], p. 50-62, jan. 2006.

STEIN, Mark A.; MCGOUGH, James J.. The Pharmacogenomic Era: Promise for Personalizing Attention Deficit Hyperactivity Disorder Therapy. **Child And Adolescent Psychiatric Clinics Of North America**, [S. l.], v. 17, n. 2, p.475-490, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.009>.

SOUZA, Patrícia; MARTINS, Rita; FERNANDES, Sofia. **Farmacodinâmica; Mecanismo de ação metilfenidato; Enantiômeros**. Disponível em: <https://sofiasoso251.wixsite.com/ffup-ritalina/sobre-1-c1yyk>. Acesso em: 06 jun. 2020.

SZOBOT, Claudia M.; ROMANO, Marcos. Co-ocorrência entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso de substâncias psicoativas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Porto Alegre, p. 40-44, ago. 2007.

TARVER, J.; DALEY, D.; SAYAL, K..Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. **Child Care Health AndDevelopment**, [S. l.], p. 762-774, mar. 2014.

THAPAR, Anita. *et al.* Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Offspring. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], p. 1985-1989, nov. 2003.

THAPAR, Anita; COOPER, Miriam. Attention deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, [S. l.], v. 387, n. 10024, p. 1240-1250, mar. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00238-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00238-x).

TRIPP, Gail; WICKENS, Jeffery R. Neurobiology of ADHD. **Neuropharmacology**, [S. l.], p. 579-589, dez. 2009.

TODOR, Ioana. *et al.* Evaluation of a Potential Metabolism-Mediated Drug-Drug Interaction Between Atomoxetine and Bupropion in Healthy Volunteers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], p. 198-207, maio 2016.

VOLKOW, Nora D. *et al.* Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. **American Journal Of Psychiatry**, [S. l.], v. 155, n. 10, p. 1325-1331, out. 1998. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.155.10.1325>.

VOLKOW, Nora D. Stimulant Medications: how to minimize their reinforcing effects? **American Journal Of Psychiatry**, [S. l.], p. 359-361, abr. 2006.

WENTHUR, Cody J. *et al.* Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. **Acs Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 7, n. 8, p.1030-1040, 25 jul. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00199>.

WENTHUR, Cody J. *et al.* Classics in Chemical Neuroscience: methylphenidate. **Acs Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 1030-1040, 25 jul. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00199>.

WIGAL, Sharon B. *et al.* Pharmacokinetics and Therapeutic Effect of OROS® Methylphenidate Under Different Breakfast Conditions in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 21, n. 3, p.255-263, jun. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2010.0083>.

WOLRAICH, Mark; DOFFING, Melissa. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder with Methylphenidate. **Cns Drugs**, [S. l.], p. 243-250, jul. 2004.

YANG, Xiaoxia.*et al.* Development of a Physiologically Based Model to Describe the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Juvenile and Adult Humans and Non human Primates. **Plos One**, [S. l.], v. 9, n. 9, p.1-30, 3 set. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106101>.

YU, Guo; LI, Guo-Fu; MARKOWITZ, John S..Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], p. 314-326, maio 2016.

ZHU, Hao-Jie; PATRICK, Kennerly S.; MARKOWITZ, John S.Enantiospecific determination of dl-methylphenidate and dl-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: application to human ethanol interactions. **Journal Of Chromatography B**, [S.L.], v. 879, n. 11-12, p. 783-788, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.02.033>.