



PHDA no Adulto: Estado da Arte do Tratamento com Antidepressivos

Inês Fernandes Anacleto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Doutora Joana Alexandra Garrido Ramos

maio de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Inês Fernandes Anacleto, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39234 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 02 /06 /2023

Agradecimentos

Não posso concluir este trabalho sem antes agradecer a quem me ajudou a chegar aqui.

Aos meus pais, que sempre me deram liberdade e amor incondicional, e sem os quais eu não conseguiria estar aqui. Deram-me carinho, força e vontade - foram os meus maiores apoiantes.

Ao meu irmão, que esteve sempre ao meu lado, que sempre me motivou a alcançar os meus objetivos, e pelo qual tento ser a melhor pessoa possível todos os dias.

Às minhas avós, que acreditaram em mim e me apoiaram totalmente no que sabiam que ia ser uma caminhada dura. À minha tia/madrinha, eternamente uma inspiração, que sempre me incentivou a fazer o que gostava.

Aos meus amigos, Rute, Margarida e David, que fizeram este longo percurso comigo, que me ajudaram sempre que precisei e tornaram todos os dias mais leves e divertidos.

A todos que de alguma maneira me influenciaram pelo caminho e me ajudaram a chegar até aqui – têm toda a minha gratidão.

Resumo

Introdução: A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção é uma condição que se manifesta através de dificuldades de atenção e concentração, problemas de hiperatividade e impulsividade, que afetam negativamente a qualidade de vida. Apesar de ser mais prevalente na população pediátrica, muitos adultos são também afetados. O tratamento é feito com recurso a métodos farmacológicos e não farmacológicos, sendo os fármacos mais eficazes até à data os psicoestimulantes. Havendo casos de intolerância, abuso ou reações adversas associadas a estes, é importante haver fármacos alternativos para o tratamento da PHDA, como os antidepressivos.

Objetivo: explorar a evidência científica existente referente a fármacos antidepressivos para o tratamento e gestão de sintomas da PHDA no adulto de forma a oferecer mais opções de tratamento e otimizar a terapêutica de adultos com esta perturbação.

Metodologia: A revisão seguiu as diretrizes PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis*. Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed através dos seguintes termos MeSH: "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy" AND "Antidepressive Agents". Foi feita também uma pesquisa na base de dados B-on com as palavras-chave "Adult ADHD" AND "Drug therapy" AND "antidepressants". Foram excluídos artigos em duplicado e artigos que não correspondiam à pesquisa. Depois da leitura integral dos artigos resultantes para aplicação dos critérios de inclusão e critérios de exclusão, restaram dois artigos.

Resultados: No geral, ambos os fármacos reduziram a gravidade dos sintomas experienciados pelos participantes. No entanto, apenas a duloxetina (dose diária de 60mg) obteve resultados estatisticamente significativos, mostrando melhoria dos sintomas da PHDA. As doses de 10mg e 20mg de vortioxetina não causaram diferença estatisticamente significativa comparativamente ao placebo, exceto quando avaliado pelo score SDS.

Conclusão: os estudos apresentados nesta revisão não são suficientes para provar a eficácia da duloxetina e da vortioxetina para o tratamento da PHDA. Aconselha-se que sejam feitos mais estudos sobre fármacos antidepressivos para o tratamento da PHDA, com um número mais significativo de participantes e com maior duração, de modo a tirar conclusões mais concretas.

Palavras-chave

PHDA;adulto;tratamento;antidepressivos

Abstract

Introduction: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder is a condition that manifests itself through attention and concentration difficulties, hyperactivity, and impulsivity problems, which negatively affect the quality of life. Despite being more prevalent in the pediatric population, many adults are also affected by it. Treatment is carried out using pharmacological and non-pharmacological methods, with the most effective drugs to date being psychostimulants. As there are cases of intolerance, abuse, or adverse reactions associated with these, it is important to have alternative medications for the treatment of ADHD, such as antidepressants.

Objective: to explore the existing scientific evidence regarding antidepressant drugs for the treatment and management of ADHD symptoms in adults in order to offer more treatment options and optimize therapy for adults with this disorder.

Methodology: The review followed the PRISMA guidelines: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis. A search was performed in the PubMed database using the following MeSH terms: “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy” AND “Antidepressive Agents”. A search was also performed on the B-on database with the keywords “Adult ADHD” AND “Drug therapy” AND “antidepressants”. Duplicate articles and articles that did not correspond to the search were excluded. After reading the resulting articles in full to apply the inclusion and exclusion criteria, two articles remained.

Results: Overall, both drugs reduced the severity of symptoms experienced by the participants. However, only duloxetine (a daily dose of 60mg) obtained statistically significant results, showing improvement in ADHD symptoms. The 10mg and 20mg doses of vortioxetine did not cause a statistically significant difference compared to placebo, except when evaluated by the SDS score.

Conclusion: the studies presented in this review are not sufficient to prove the efficacy of duloxetine and vortioxetine for the treatment of ADHD. It is advised that more studies be carried out on antidepressant drugs for the treatment of ADHD, with a more significant number of participants and with a longer duration, in order to draw more concrete conclusions.

Keywords

ADHD;adult;treatment;antidepressives

Índice

1. Introdução	1
2. Revisão Teórica	
2.1 Epidemiologia	1
2.2 Apresentação clínica	2
2.3 Diagnóstico	4
2.4 Etiologia	8
2.5 Tratamento	9
2.5.1 Psicoestimulantes	9
2.5.2 Tratamento com Não Psicoestimulantes	11
2.5.3 Medidas Não Farmacológicas	13
3. Objetivos	14
4. Metodologia	14
5. Resultados	17
5.1 Características dos estudos	17
5.2 Resultados dos estudos	19
6. Discussão	23
6.1 Resumo dos principais resultados	23
6.2 Limitações	23
6.3 Discussão dos resultados	24
6.4 Propostas de melhorias	26
7. Conclusão	28
8. Referências Bibliográficas	29
9. Anexos	32

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação da PHDA de acordo com a DSM-V e a CID-11

Tabela 2 – Resumo dos estudos incluídos na revisão

Lista de Acrónimos

ACE	ACE: ADHD Child Evaluation +
AISRS	Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale
ASRS	Adult ADHD Self-Report Scale
BRIEF-A	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version
CAADID	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview
CAARS-Inv	Conners' Adult ADHD Rating Scale – Investigators' Report
CAARS-Inv:SV	Conners' Adult ADHD Rating Scale – Investigators' Report: Screening Version
CAARS-OR	Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observers' Report
CAARS-SR	Conners' Adult ADHD Rating Scale – Self Report
CAARS-SR:LV	Conners' Adult ADHD Rating Scale – Self Report: Long Version
CGI-ADHD-S	Clinica Global Impression – ADHD – Severity Scale
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement Scale
CID-11	11 ^a Revisão da Classificação Internacional de Doenças
CPF	Córtex Pré-Frontal
DAT	Transportador de Dopamina
DIVA 2.0	Diagnostic Interview Voor ADHD bij volwassenen
DSM-IV	4 ^a Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
DSM-V	5 ^a Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
EEG	Eletroencefalograma
HARS-14	Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 Items
HDRS-17	Hamilton Depression Rating Scale – 17 Items
NDRI	Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina
NET	Transportador de Noradrenalina
NRI	Inibidores Seletivos de Recaptação de Noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
SDS	Sheehan Disability Scale
SERT	Transportador de Serotonina
SNRI	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
SPCD	Sequential Parallel Comparison Design
SRI	Inibidor da Recaptação de Serotonina
TCA	Antidepressivos Tricíclicos
WLQ	Work Limitation Questionnaire
WURS	Wender Utah Rating Scale

1. Introdução

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) tem uma prevalência na ordem dos 5% na população em geral. Afeta o normal desenvolvimento e funcionamento diário quer em crianças e adolescentes, quer em adultos, mas a investigação debruça-se mais sobre o período da infância.

Sabe-se que esta perturbação tem uma origem multifatorial, cuja etiologia não é completamente conhecida. Mais ainda, alguns sintomas sobrepõem-se a outras perturbações psiquiátricas, o que por vezes torna difícil o seu diagnóstico e consequente tratamento.

Na população adulta, esta perturbação pode manifestar-se através de dificuldades de atenção, concentração, problemas de hiperatividade e impulsividade, que afetam negativamente a *performance* no trabalho, as relações interpessoais, nomeadamente relações familiares, e a qualidade de vida em geral. Isto torna importante o estudo do tema na vida adulta, sobretudo o seu tratamento, pois é necessário ter em atenção as necessidades da vida do adulto no trabalho e na vida pessoal e familiar em casa. Há um vasto leque de possibilidades terapêuticas, quer não farmacológicas quer farmacológicas, fazendo parte desta última os fármacos estimulantes e não estimulantes.

Os fármacos estimulantes são atualmente considerados os fármacos mais eficazes para o tratamento da PHDA. No entanto, estes têm muitas vezes efeitos adversos que impedem a sua toma e estão associados a um elevado risco de abuso. (1,2) Apesar de alguns fármacos serem considerados eficazes para o tratamento da PHDA em alternativa aos fármacos psicoestimulantes ou não psicoestimulantes, poucos estão aprovados por entidades oficiais para esse efeito. O estudo de outros tipos e classes de fármacos é, por isso, importante para haver alternativas eficazes e seguras para o tratamento da PHDA no adulto.

2. Revisão Teórica

2.1 Epidemiologia

De acordo com o DSM-5, estima-se que a prevalência da PHDA na população infantil seja 5% e nos adultos 2.5%. (3) De acordo com as *World Mental Health Surveys* da Organização Mundial de Saúde (OMS), um relatório publicado em 2017, em Portugal, 3% dos adultos têm PHDA, sendo que 56.3% desses casos tinham sido diagnosticados na infância e persistiram na idade adulta. (4)

Mais recentemente, um relatório publicado pela OMS em 2022 relata que 85 milhões de pessoas de todas as idades são afetadas por esta perturbação. Em 2019, a prevalência mundial da PHDA era de 1.1%, sendo de 1.7% nas mulheres e 0.6% nos homens. Em

peças com idade maior ou igual a 20 anos, a prevalência era de 1.1% nas mulheres e 0.4% nos homens, 0.7% no total. (5)

Os indivíduos do sexo masculino apresentam sintomas de hiperatividade/impulsividade mais frequentemente que os indivíduos do sexo feminino, o que facilita o reconhecimento desta perturbação e o seu diagnóstico. (6) Nas mulheres, os sintomas de desatenção são mais predominantes e, por isso, mais dificilmente diagnosticáveis. (6)

As comorbidades psiquiátricas são mais prevalentes em pessoas com PHDA do que em pessoas sem esta perturbação. (7) Até 80% dos adultos com PHDA têm comorbidades psiquiátricas, como perturbações de humor ou de personalidade, perturbações de ansiedade, ou perturbações de abuso de substâncias. (8) Uma revisão sistemática realizada por Choi et al (7) sobre a prevalência de comorbidades psiquiátricas na PHDA do adulto concluiu que as perturbações de abuso de substâncias são as comorbidades mais prevalentes em adultos com PHDA.

2.2 Apresentação clínica

A PHDA manifesta-se através de três sintomas principais: déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade. (9) Estes sintomas têm impacto na vida académica, profissional ou social das pessoas, e normalmente inclui sintomas como dificuldade na manutenção do foco em atividades pouco estimulantes ou que requerem um elevado esforço mental, fácil distração por estímulos externos ou pensamentos não relacionados com a atividade atual, esquecimento nas atividades diárias, dificuldade no planeamento e na organização, atividade motora excessiva, dificuldade na realização de tarefas em silêncio, interrupção de outras pessoas durante conversas, atuação em resposta a impulsos sem considerar os potenciais riscos associados ou a segurança pessoal. (10) Nos adultos, os problemas de atenção e organização são mais exuberantes do que nas crianças (9), mas os sintomas de impulsividade e hiperatividade manifestam-se de forma mais subtil. (11) Enquanto a suspeita da presença de PHDA nas crianças deriva do impacto que tais crianças têm nas pessoas à sua volta, nos adultos está mais relacionado com o impacto que a perturbação tem na vida da própria pessoa. (12)

Os pacientes adultos têm mais queixas de inquietação e irritabilidade, que pode ser uma manifestação de hiperatividade e impulsividade, respetivamente. (11) O sentimento de intolerância aos empregos que envolvam muito trabalho de escritório pode ser uma manifestação de hiperatividade, bem como movimentos frenéticos (*fidgiting*) e falar incessantemente. O facto de o adulto estar sentado quieto na cadeira durante a avaliação não significa que não tenha sintomas de hiperatividade. (9,11)

Alguns sintomas da PHDA estão relacionados com questões de motivação e processos de recompensa. (13) Estudos feitos em crianças e adolescentes com PHDA mostram uma preferência por recompensas imediatas em vez de tardias. (13)

Isto traduz-se na dificuldade em manter um emprego ou relações pessoais, bem como incapacidade de estar quieto em situações que o requerem, como reuniões ou no cinema. Outras queixas, como aborrecimento, incapacidade de tomar decisões ou desorganização podem ser manifestações da desatenção. Os adultos com PHDA acabam por ter uma grande dificuldade em arranjar emprego. (11)

Os adultos com PHDA mostram mais dificuldade em manter relações amorosas. Quando os sintomas são predominantemente hiperativos e impulsivos há relatos de maior taxa de divórcios e menor satisfação nas suas relações quando comparados aos parceiros com sintomas de desatenção apenas. (14)

No adulto, um terço das queixas são cognitivas e incluem a dificuldade na concentração, esquecimento e confusão. Outro terço das queixas deve-se à dificuldade no autocontrolo, que inclui falta de organização, incapacidade em estabelecer e manter rotinas e falta de disciplina. (15) Estes problemas de atenção e organização são mais exuberantes nos adultos do que nas crianças. (9) Nas crianças, estes fatores são controlados em parte pelos pais, sendo por isso a disfunção mais óbvia na idade adulta. (15)

Os problemas de atenção manifestam-se principalmente em tarefas consideradas mais aborrecidas ou repetitivas. Normalmente as pessoas conseguem manter a atenção durante breves períodos, principalmente no início de um novo passatempo, que após algum tempo perdem. Por outro lado, os problemas de atenção podem manifestar-se através de excesso de concentração em tarefas que a pessoa considere interessante (por exemplo navegar na internet) e que se torne difícil a quebra do foco. (9)

Para além dos sintomas já mencionados, os adultos com PHDA mostram muitas vezes sintomas de desregulação emocional, como labilidade emocional e reações excessivas às situações (*over-reactivity*). (16)

2.3 Diagnóstico

A entrevista clínica é o método *gold standard* para o diagnóstico, tendo por base os critérios listados nas classificações internacionais para a identificação de sinais e sintomas. (17)

Enquanto na CID-10, a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção era classificada como uma perturbação hipercinética e não havia distinção de acordo com a sintomatologia predominante (18), na CID-11, a classificação internacional de doenças mais recente, a PHDA faz parte do grupo de perturbações do neurodesenvolvimento e divide-se em predominantemente desatenta, predominantemente hiperativa-impulsiva, combinada, outra apresentação ou apresentação inespecífica. (10) Esta classificação assemelha-se mais ao DSM-5, que já fazia a distinção de três tipos de apresentações (desatenta, hiperativa-impulsiva e combinada). (3)

Para o diagnóstico de PHDA de acordo com os critérios da CID-10, é necessário haver um padrão persistente, durante pelo menos 6 meses, de sintomas de desatenção ou uma combinação de sintomas de hiperatividade e impulsividade. (10)

Para além disto, existem várias escalas que auxiliam os profissionais de saúde no diagnóstico. Algumas escalas servem como rastreio de sintomas da PHDA e são de autopreenchimento: (17)

- *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)* [Anexo I (19)]
- *Wender Utah Rating Scale (WURS)*.

A ASRS é um instrumento oficial da OMS e pode ser preenchida em 5 minutos, sendo ideal para rastreios, enquanto a WURS permite fazer uma avaliação retrospectiva de sintomas presentes na infância. (20)

Outras escalas são utilizadas em entrevistas semiestruturadas auxiliares de diagnóstico: (17)

- *Diagnostic Interview Voor ADHD bij volwassenen (DIVA 2.0)*
- *ADHD Child Evaluation + (ACE)*
- *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview (CAADID)*.

As escalas de Conners são utilizadas para avaliar psicopatologia, e existem várias versões para serem preenchidas pelo próprio doente (CAARS-SR), pelos clínicos (CAARS-OR), ou por investigadores (CAARS-Inv) – estas incluem uma versão longa, uma versão curta e uma versão para rastreio. A escala de Conners baseia-se na DSM-IV, avaliando não só sintomas de hiperatividade, impulsividade e desatenção, mas também a labilidade emocional e problemas de autoconceito. (20)

	DSM-5	CID-11
Tipo de perturbação	Perturbação do neurodesenvolvimento	Perturbação do neurodesenvolvimento
Sintomas de desatenção	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frequentemente, não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades; 2. Frequentemente, tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; 3. Frequentemente, parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente; 4. Frequentemente, não segue instruções até ao fim e não consegue acabar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho; 5. Frequentemente, tem dificuldade para organizar tarefas e atividades; 6. Frequentemente, evita, não gosta ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental; 7. Frequentemente, perde coisas necessárias para tarefas ou atividades; 8. Com frequência, é facilmente distraído por estímulos externos; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade em manter atenção em tarefas que não fornecem um alto nível de estimulação ou recompensa, ou que requeiram esforço mental prolongado; falta de atenção ao detalhe; erros por descuido na escola ou tarefas no trabalho; não termina tarefas; 2. Facilmente distraído por estímulos externos ou pensamentos não relacionados com a tarefa atual; frequentemente, parece não ouvir quando alguém lhe dirige a palavra diretamente; frequentemente, parece sonhar acordado ou ter a “mente longe”; 3. Perda de objetos; esquecimento em atividades diárias; tem dificuldade em lembrar-se de completar tarefas diárias ou atividades; dificuldade em planear, gerir e organizar tarefas escolares, trabalhos e outras atividades.

	9. Com frequência, esquece-se de atividades cotidianas.	
Sintomas de hiperatividade/impulsividade	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frequentemente, remexe ou batuca as mãos ou pés ou contorce-se na cadeira; 2. Frequentemente, levanta-se da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado; 3. Frequentemente, corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado; 4. Com frequência, é incapaz de brincar ou de se envolver em atividades de lazer calmamente; 5. Com frequência, “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”; 6. Frequentemente, fala demasiado; 7. Frequentemente, deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída; 8. Frequentemente, tem dificuldade em esperar a sua vez; 9. Frequentemente, interrompe ou intromete-se. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atividade motora excessiva; sai da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado; tem dificuldade em sentar-se quieto (crianças pequenas); sentimentos de inquietude física, sentimentos de desconforto em estar quieto ou calado (adolescentes e adultos); 2. Dificuldade em realizar tarefas em silêncio; fala demasiado; 3. Responde ou faz comentários sem pensar na escola ou trabalho; tem dificuldade em esperar pela sua vez de falar numa conversa, jogos ou atividades; interrompe ou intromete-se em conversas ou jogos; 4. Tendência em agir imediatamente em resposta a estímulos sem deliberação ou consideração dos riscos e consequências.
Requisitos para diagnóstico	Padrão persistente (durante pelo menos 6 meses) de sintomas de desatenção e/ou uma combinação de sintomas de hiperatividade e impulsividade que excedem	Padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado pelos sintomas indicados acima;

	os limites normais esperados para a idade ou nível de desenvolvimento intelectual.	Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade presentes antes dos 12 anos de idade; Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade presentes em dois ou mais contextos (por exemplo, em casa, no trabalho, com amigos, etc); Evidência que os sintomas interferem com ou reduzem a qualidade do funcionamento social, acadêmico ou ocupacional; Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante perturbações psicóticas (por exemplo esquizofrenia) e não são melhor explicados por outra doença mental.
Subtipos	Apresentação com desatenção predominante Apresentação com hiperatividade-impulsividade predominante Apresentação combinada	Apresentação com desatenção predominante Apresentação com hiperatividade-impulsividade predominante Apresentação combinada

Tabela 1 - Classificação da PHDA de acordo com a DSM-V e a CID-11 [adaptado de (3) e (10)]

2.4 Etiologia

A etiologia da PHDA não é totalmente conhecida, no entanto é aceite que o desenvolvimento da perturbação tenha uma componente multifatorial. Certas condições genéticas, alterações anatómicas e funcionais, perturbações no equilíbrio dos neurotransmissores, fatores ambientais como exposição a toxinas durante a gravidez ou experiências durante a infância podem causar uma perturbação de hiperatividade e défice de atenção. (21)

Vários estudos que defendem que algumas anomalias cerebrais estão relacionadas com esta perturbação. (22) Em termos anatómicos, o volume total cerebral de crianças e adolescentes com PHDA é menor do que nas crianças e adolescentes sem a perturbação. (23) Estudos de imagem realizados em pessoas com PHDA sugerem que o córtex pré-frontal (CPF), o núcleo caudado e o cerebelo são as principais áreas cerebrais com alterações correlacionadas com a PHDA. (22) Esses mesmos estudos, para além de mostrarem uma maturação mais lenta do CPF, evidenciam também uma disponibilidade reduzida de alguns recetores de dopamina em adultos com PHDA, nomeadamente dos tipos D2/D3, que se correlaciona com sintomas de desatenção (24), e com problemas de motivação. (25) Por outro lado, estudos feitos em adolescentes e adultos com PHDA sugerem que há uma diminuição da ativação do corpo estriado, que está associado ao processamento de recompensas e ao reforço de ações. (13) Muitas vezes as pessoas com PHDA mostram défices nas funções executivas, que se refletem ao nível da memória de trabalho, do controlo inibitório, da vigilância e do planeamento. (21,26) No entanto, estes défices isoladamente não são suficientes para causar PHDA, e em alguns casos podem nem se observar. (26)

Vários neurotransmissores estão também relacionados com a ocorrência de PHDA, sendo um alvo das terapêuticas farmacológicas para esta perturbação. A dopamina e a noradrenalina são dos que mais se relacionam. Estes influenciam processos de motivação e função executiva, e a alteração destes neurotransmissores causa os sintomas associados com a PHDA. (13) Existe evidência que alterações nos genes DAT1 e DRD4 influenciam a expressão de sintomas de impulsividade e irritabilidade em pessoas com PHDA. (27)

Quanto à influência genética, há alguma evidência da ligação de certos genes à ocorrência da PHDA, estando vários destes relacionados com a sinalização com catecolaminas, principalmente a dopamina. Também há envolvimento de genes relacionados com os recetores e transportadores de serotonina. (28,29)

Outros fatores que podem influenciar a ocorrência de PHDA incluem consumo de álcool e tabaco durante a gravidez, baixo peso à nascença, a prematuridade e o stress nas mães grávidas. (21) Também se considera a hipótese da exposição a alguns tóxicos (por

exemplo organofosfatos ou chumbo) ou a alimentação influenciar o desenvolvimento de PHDA. Há também influência psicossocial, sendo que um baixo rendimento familiar, conflitos na família e *bullying* podem levar a comportamentos antissociais que influenciam o desenvolvimento de PHDA. (30,31) A privação social na infância foi ligada ao desenvolvimento de sintomas de desatenção e hiperatividade. (30)

2.5 Tratamento

O tratamento da PHDA pode ser feito com medidas farmacológicas, não farmacológicas, ou uma combinação de ambas.

Na Europa, as medidas farmacológicas apenas são recomendadas como tratamento de primeira linha para redução de sintomas nos casos mais severos – os restantes devem ser abordados inicialmente com gestão comportamental. (32) Os principais fármacos usados no tratamento e controlo dos sintomas da PHDA são fármacos psicoestimulantes como o metilfenidato e as anfetaminas. Apesar de serem considerados os fármacos mais eficazes, muitas vezes podem não ser o mais indicado – quer por falta de resposta ou intolerância ao fármaco, quer por risco de abuso do fármaco e consequente dependência. (1,33) O metilfenidato pode causar alguns efeitos adversos como perturbações do sono, diminuição do apetite, perda de peso, pensamentos obsessivos, exacerbação da ansiedade, bem como o agravamento de outras perturbações hipercinéticas e tiques. (2,32,34) Existem ainda poucos estudos sobre o efeito a longo prazo da toma de metilfenidato. (32)

Sendo que um terço das pessoas não responde adequadamente a fármacos estimulantes, algumas alternativas utilizadas nesses casos são fármacos não psicoestimulantes como atomoxetina, clonidina, modafinil, memantina, reboxetina, bupropiom e antidepressivos tricíclicos. (17,35) Outros fármacos com potencial para o tratamento da PHDA, mas não comercializados em Portugal, são a guanfacina e a metadoxina.

A necessidade de manter o tratamento farmacológico deve ser avaliada periodicamente, sendo o fármaco suspenso durante algum tempo para avaliar a presença de sintomas. Caso isto se verifique, e se os sintomas causarem disfunção, o tratamento deve ser reiniciado.

2.5.1 Psicoestimulantes

Os fármacos estimulantes são usados mais frequentemente em crianças e adolescentes, sendo o seu uso menos frequente em adultos – esta faixa etária é responsável pelo consumo de apenas 1/3 dos fármacos estimulantes. (34)

De uma forma geral, os fármacos usados no tratamento da PHDA atuam principalmente na influência sobre as catecolaminas. O metilfenidato aumenta a dopamina e a

noradrenalina no córtex pré-frontal através da inibição reversível de transportadores pré-sinápticos noradrenérgico e dopaminérgico. (17) Uma das vantagens do seu uso é a existência de diferentes formulações, de libertação imediata, intermédias e prolongada, que permite uma maior flexibilidade na sua toma. (17) As anfetaminas (mais concretamente, a lisdexanfetamina) são também usadas para tratamento da PHDA – causam aumento da dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, através da inibição da recaptção de noradrenalina e dopamina nos seus transportadores pré-sinápticos e da estimulação da libertação de dopamina das vesículas nos neurónios pré-sinápticos por inibição competitiva do transportador de dopamina. (17) A lisdexanfetamina é um pró-fármaco, e por isso tem menor potencial de abuso e uso para fins recreativos. (17) Apesar de haver diferentes formulações (libertação imediata, intermédia e prolongada), em Portugal apenas está disponível a libertação prolongada. (17)

No entanto, estes fármacos têm também algumas desvantagens. Podem ser mal tolerados por algumas pessoas e gerar sintomas ansiosos, há um risco de agravamento dos sintomas psicóticos e alterações do humor em pessoas com perturbações psicóticas ou perturbação afetiva bipolar. (17) Podem causar perda de apetite e um agravamento de tiques. (17) Para além disso, as formulações de libertação imediata do metilfenidato têm maior potencial de abuso. (17)

As formulações de libertação prolongada dos fármacos estimulantes são preferíveis nos casos de risco de abuso ou de uso recreativo, da necessidade do controlo dos sintomas durante todo o dia, e quando múltiplas tomas diárias compromete a adesão à terapêutica ou favorece o estigma por necessitar de realizar tomas em contextos de grupo, por exemplo. (17) Por outro lado, as formulações de ação curta ou intermédia são preferíveis quando há necessidade de um efeito terapêutico apenas durante um curto período de tempo, quando há necessidade de maior flexibilidade nas tomas, e como reforço à terapêutica de toma diária única (formulações de libertação prolongada). (17) Este último tipo de formulações tem algumas desvantagens associadas, como a possibilidade de menor adesão devido à necessidade de realizar várias tomas diárias, a maior probabilidade de efeitos adversos (relacionados com o pico de dose máxima no sangue), menor cobertura de sintomas ao longo do dia, e maior potencial de abuso. (17)

Enquanto o metilfenidato é mais indicado para as pessoas cujos sintomas mais prevalentes são a hiperatividade/impulsividade, a atomoxetina tem sido mais indicada para pessoas com perturbações de ansiedade concomitantes, tiques ou perturbação de abuso de substâncias. (35)

2.5.2 Tratamentos Não Psicoestimulantes

A clonidina é um agonista central adrenérgico no recetor alfa-2A – causa um aumento da noradrenalina e da dopamina ao nível do córtex pré-frontal e redução da ativação simpática, redução da resistência vascular periférica e redução da frequência cardíaca e tensão arterial. (17) Não atua em nos recetores pós-sinápticos de dopamina. (17) Este fármaco não tem potencial de abuso associado, e tem um risco reduzido de exacerbação de tiques. (17) Contudo, tem também menor eficácia comparativamente aos fármacos estimulantes, e pode causar sedação, hipotensão e boca seca. (17) Para além disso, há risco de crise hipertensiva em pessoas com adesão irregular à terapêutica. (17) Este fármaco é usado em 2ª linha, quando há necessidade do controlo de sintomas durante 24 horas, quando existem sintomas de ansiedade, agressividade, tiques ou alterações de sono que agravam com os estimulantes, quando existe resistência por parte da pessoa com PHDA ou contraindicações para o uso de estimulantes, quando a resposta aos estimulantes é apenas parcial, ou na ausência de resposta ao tratamento com estimulantes ou intolerância a tais fármacos. (17) Deve, no entanto, ser evitada em doentes que não mostram uma adesão regular, pois há um aumento da tensão arterial associado à suspensão abrupta da clonidina. (17)

O modafinil causa um aumento dos níveis de dopamina no estriado e no núcleo *accumbens*, aumento dos níveis de noradrenalina no hipotálamo e aumento da serotonina na amígdala e no córtex frontal. (17) Causa ainda ativação dos circuitos glutamatérgicos e inibição da neurotransmissão gabaérgica. (17) Apresenta um reduzido potencial de abuso, melhora a sonolência, a fadiga e a concentração ao longo do dia, e é útil no tratamento da hiperatividade/impulsividade, quando comorbilidade com perturbação de conduta ou anorexia nervosa. (17) No entanto, não tem aprovação formal para o tratamento da PHDA, tem uma eficácia menor que os estimulantes, e pode causar cefaleias, hipertensão arterial, ansiedade, insónias, diminuição do apetite, palpitações e reações dermatológicas. (17)

Existem diversas classes de antidepressivos, com efeitos diferentes sobre vários recetores e neurotransmissores, sendo que o principal objetivo dos antidepressivos no geral é o bloqueio dos transportadores de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. (34) As classes de fármacos antidepressivos usadas atualmente para o tratamento de PHDA são os Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina (SNRIs), que inibem os SERT e os transportadores de noradrenalina (NET), os Antidepressivos Tricíclicos (TCAs), que bloqueiam as bombas de recaptação de noradrenalina (NET) ou de noradrenalina e serotonina (SERT), os Inibidores da Recaptação de Noradrenalina-Dopamina (NDRIs), que inclui o bupropiom [que inibe os transportadores de dopamina (DAT) e os NET], e os Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (NRIs) incluem a reboxetina e a

atomoxetina (cuja indicação é apenas como tratamento da PHDA e não o tratamento de perturbações do humor). (34) Todas estas classes envolvem inibição dos NET, que causa um aumento de dopamina especificamente no córtex pré-frontal (34), sendo por isso benéfico o seu uso para controlo dos sintomas da PHDA.

A reboxetina aumenta os níveis de noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal através da inibição seletiva do transportador pré-sináptico noradrenérgico. (17) Este fármaco não tem aprovação formal para o tratamento da PHDA e tem alguns efeitos secundários possíveis, como disfunção sexual, hipotensão ortostática, retenção urinária, obstipação e boca seca. Para além disso, apenas é usado na população adulta. (17)

A atomoxetina inibe seletivamente o transportador pré-sináptico de noradrenalina 1 (NET1), impedindo a recaptção de noradrenalina em todo o cérebro e de dopamina principalmente no córtex pré-frontal. (36) Algumas desvantagens da utilização deste fármaco incluem o facto de o início do seu efeito terapêutico ser mais tardio (geralmente, 2-4 semanas após toma contínua), e alguns efeitos secundários possíveis, como disfunção sexual, aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca, retenção urinária e efeitos gastrointestinais. (17) Este fármaco é recomendado como 2ª linha, sendo preferencial em pessoas que necessitem de controlo sintomático durante 24 horas, em pessoas com sintomas de ansiedade ou tiques que agravam com a toma de estimulantes, em situações de resistência por parte das pessoas com a perturbação ou contraindicações para o uso de outros fármacos, quando existe comorbilidade com perturbações de substâncias ou enurese, quando há dificuldade em iniciar o sono, quer pela presença de sintomas de PHDA ao fim do dia, quer pela consequência da toma de estimulantes, e quando existe efeito *rebound* (agravamento dos sintomas de PHDA após o término do efeito dos estimulantes). (17)

Estes dois fármacos (reboxetina e atomoxetina) têm uma eficácia menor que os fármacos estimulantes, contudo, não têm um elevado risco de abuso ou uso recreativo associado e uma toma única diária permite um controlo dos sintomas durante todo o dia. (17) Para além disso, são úteis nos casos de comorbilidade com perturbação depressiva ou perturbação de ansiedade. (17)

O bupropiom inibe a recaptção de noradrenalina e dopamina, causando um aumento dos níveis de noradrenalina e dopamina na fenda pré-sináptica. (17) Não tem indicação formal para o tratamento da PHDA e tem uma eficácia menor que os estimulantes, no entanto, tem um potencial de abuso ou uso recreativo negligenciável e a toma regular permite um controlo dos sintomas da PHDA durante todo o dia. (17) É um fármaco útil nos casos de comorbilidades com perturbação depressiva, perturbação de uso de substâncias ou perturbação afetiva bipolar. (17) Alguns efeitos secundários possíveis incluem náuseas, insónias, palpitações e aumento do risco de convulsões. (17)

Os antidepressivos tricíclicos (que incluem a desipramina, imipramina e nortriptilina) inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina. (17) O seu uso apresenta as mesmas vantagens dos outros fármacos antidepressivos, nomeadamente um potencial de abuso ou uso recreativo negligenciável, o controlo dos sintomas durante 24h com apenas uma toma diária, e a sua utilidade nos casos em que existe comorbilidade com perturbação depressiva ou perturbação de ansiedade. (17) Também não tem aprovação formal para o tratamento da PHDA e não é tão eficaz como os estimulantes. (17) Tem algumas desvantagens, como menor tolerabilidade, maior risco de toxicidade, se ingerido em doses elevadas, e maior potencial de efeitos adversos como aumento da tensão arterial, alterações da condução cardíaca e disfunção sexual. (17)

2.5.3 Medidas Não Farmacológicas

As indicações para tratamento não farmacológico são as seguintes: (17)

- Sintomas de PHDA com impacto funcional ligeiro;
- Dificuldade em aceitar o diagnóstico ou aceitar/aderir ao tratamento farmacológico;
- Ausência de resposta ao tratamento farmacológico;
- Resposta insuficiente apenas com o tratamento farmacológico;
- Dificuldade em aceder aos medicamentos (devido a, por exemplo, insuficiência económica, indisponibilidade dos fármacos, acesso limitado aos fármacos).

Embora não sejam tão eficazes como os métodos farmacológicos, podem ser úteis principalmente quando usados em conjunto com os fármacos. (17) Incluem estratégias como psicoeducação para a doença, que consiste em educar e capacitar os pacientes e as famílias fornecendo informações sobre a perturbação (por exemplo explicando os sintomas e o impacto no funcionamento diário, as opções de tratamento e as estratégias para otimizar o funcionamento, estimular um estilo de vida equilibrado, e desenvolver rotinas saudáveis), e a promoção de estilos de vida mais estruturados. (17) Esta última inclui a formação de estratégias em casa e, principalmente no caso das crianças, na escola, como a promoção de comunicação clara e direta, e a criação de uma ajuda externa para estabelecer expectativas e estruturas diárias e promover o sucesso. (17) Existe também a opção de intervenções individualizadas, como o treino parental, no caso das crianças, o treino de competências sociais, a psicoterapia cognitivo-comportamental, e o *mindfulness*. (17)

O treino de competências sociais ensina as pessoas a perceber e interpretar pistas sociais subtis e a resolver problemas nas interações sociais, bem como o reforço para a exibição de habilidades apropriadas num ambiente de grupo, para combater a impulsividade e a

saber quando não interromper. (17) A psicoterapia cognitivo-comportamental intervém em questões como a gestão de tempo e as habilidades organizacionais, focando-se na interação entre a cognição, a emoção e o comportamento de um indivíduo. (17) Este tipo de tratamento é reconhecido como sendo eficaz em adultos com PHDA. (17) O mindfulness trata-se de uma terapia baseada na cognição, geralmente incluindo meditação consciente, com o objetivo de aumentar a atenção consciente dos próprios pensamentos e ações – isto incentiva os indivíduos a concentrarem-se no presente e inibirem pensamentos e estímulos que os distraem. (17) Esta estratégia diminui o impacto dos sintomas da PHDA enquanto aumenta a autodireção e a autorregulação e leva a melhorias no humor, na ansiedade e no comportamento social. (17)

Existem ainda outras estratégias, como o neurofeedback, que visa a melhoria do autocontrole através de padrões de atividade cerebral monitorizada por eletroencefalograma (EEG), e alterações dietéticas, cujos resultados são bastante controversos. (36) As intervenções comportamentais e psicossociais são principalmente usadas em crianças pequenas e em pessoas com sintomas moderados, mas têm resultados controversos. (36)

3. Objetivos

Esta revisão da literatura pretende explorar a evidência científica existente referente a fármacos antidepressivos estudados desde 2012 para o tratamento e gestão de sintomas da PHDA no adulto, de forma a oferecer mais opções de tratamento e otimizar a terapêutica de adultos com esta perturbação.

4. Metodologia

A revisão seguiu as diretrizes PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis*.

Critérios de inclusão:

- Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2012 e 28 de fevereiro de 2023
- Artigos escritos em português e inglês
- Ensaio clínicos randomizados, estudos transversais e longitudinais, estudos coorte, caso-controle, estudos de caso e estudos qualitativos, meta-análises
- Estudos realizados em pessoas com idade igual ou superior a 18 anos

Critérios de exclusão:

- Estudos realizados em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos

- Estudos em pessoas com PHDA e outras comorbilidades psiquiátricas
- Estudos sobre combinação de fármacos antidepressivos com outros fármacos para o tratamento da PHDA
- Estudos sobre fármacos não comercializados em Portugal

Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed através dos seguintes termos MeSH: “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy” AND “Antidepressive Agents”. Esta pesquisa gerou 369 resultados. Depois de aplicar a restrição de tempo (2012 a 2023), restaram 80 resultados. Com a restrição “full text” restaram 76 resultados. Com as restrições “clinical trial”, “meta-analysis” ou “randomized controlled trial”, restaram 14 resultados.

Foi feita também uma pesquisa na base de dados B-on com as palavras-chave “Adult ADHD” AND “Drug therapy” AND “antidepressants”, que resultou em 31856 resultados. Depois de excluir os expansores “pesquisar também no texto integral dos artigos” e “aplicar assuntos equivalentes” restaram 182 resultados. Aplicando a restrição de tempo (2012 a 2023), restaram 102 resultados. Com a restrição “texto integral” restaram 76 resultados.

Após proceder à análise dos resultados da pesquisa, foram excluídos os artigos em duplicado e os artigos que não correspondiam ao tema em questão quer pelo título, quer pelo resumo. Procedeu-se então à leitura integral dos artigos restantes de forma a aplicar os critérios de inclusão e exclusão, pelo que no fim deste processo restaram 2 artigos para ser incluídos na presente revisão.

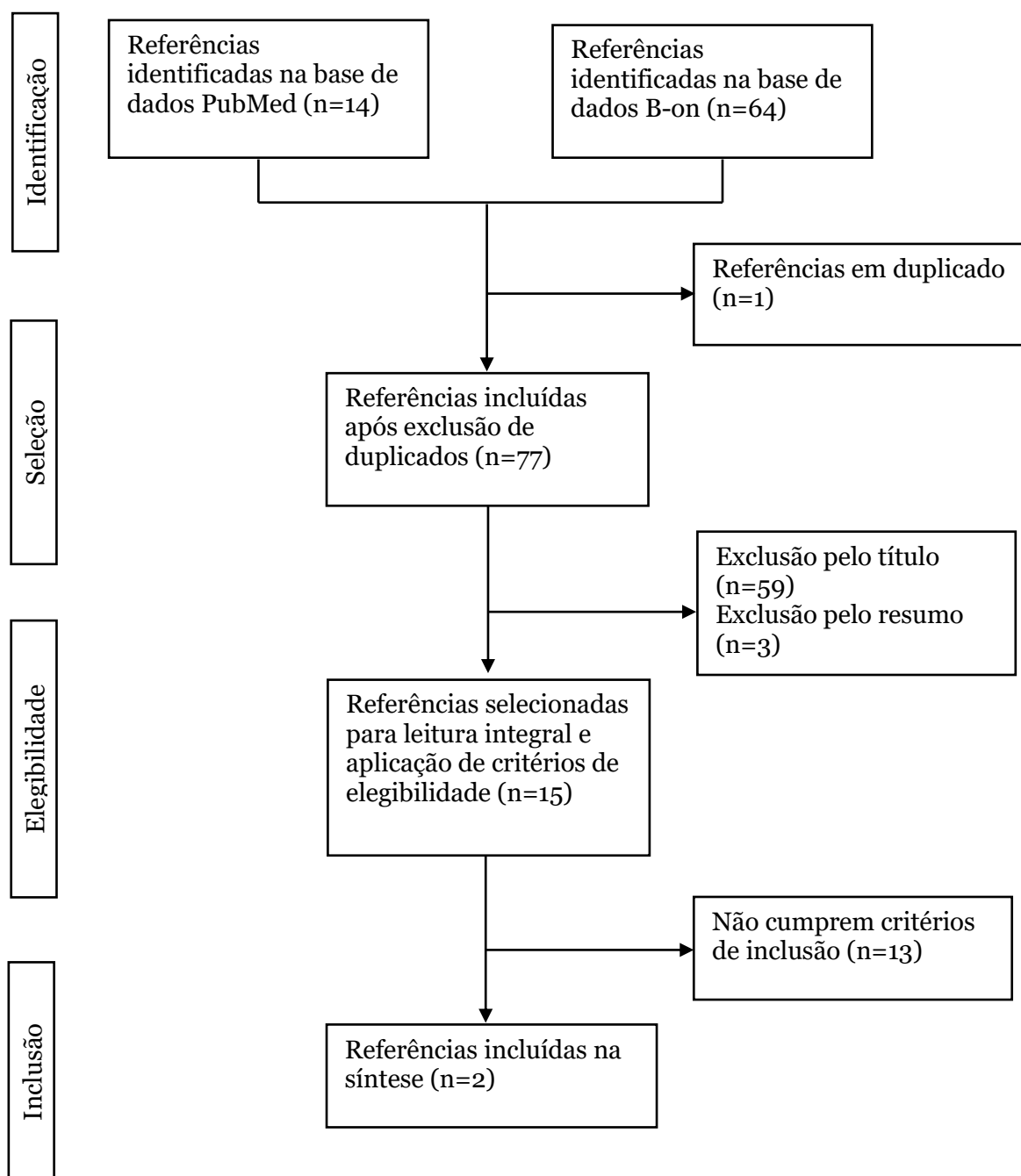


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Destes estudos foram extraídos os dados do nome do(s) autores, tipo de estudo, tamanho da amostra, fármaco em estudo, instrumentos de avaliação da resposta ao fármaco, objetivo dos estudos, e resumo dos resultados do estudo.

5. Resultados

5.1 Características dos estudos

Da pesquisa feita, apenas 2 artigos se enquadravam nesta revisão. Os fármacos em estudo foram a duloxetina e a vortioxetina. Enquanto a duloxetina é um Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRI), a vortioxetina é um antidepressivo com características multimodais.

Ambos os estudos tratam de ensaios clínicos randomizados, com tamanhos de amostra diferentes. O estudo realizado por Bilodeau et al (37) tinha apenas 30 participantes, enquanto o estudo realizado por Biederman et al (38) tinha 227 participantes.

O estudo de Bilodeau et al (37) foi um estudo piloto que tinha como objetivo avaliar o efeito da duloxetina em adultos com PHDA. Foi realizado em Montreal, Canadá, entre agosto de 2009 e janeiro de 2011. Foi um ensaio clínico duplamente cego, controlado por placebo, que durou 6 semanas.

Neste estudo foram incluídas pessoas com um score mínimo de 20 na *Conners' Adult ADHD Rating Scale – Investigator Report: Screening Version* (CAARS-Inv:SV), um score mínimo de 4 (sintomas moderados) na *Clinical Global Impression – ADHD – Severity scale* (CGI-ADHD-S) e pessoas que concluíram o ensino secundário ou ter um QI mínimo de 80. Deste estudo foram excluídos pessoas com história de perturbação bipolar, presença atual de perturbação depressiva major ou perturbação de ansiedade, pessoas com score superior a 14 na Hamilton Depression Rate Scale-17 Items (HDRS-17) ou na Hamilton Anxiety Rating Scale-14 (HARS-14), história de perturbações psicóticas ou abuso de substâncias ou álcool nos 6 meses antes do início do estudo, teste de gravidez positivo, exame toxicológico de urina positivo, valores laboratoriais anormais ou condições médicas ou toma de medicação incompatível com o tratamento com duloxetina. Os participantes, entre 18 e 50 anos, foram randomizados entre os grupos de placebo e da toma de duloxetina 60mg, sendo a toma feita ao pequeno-almoço.

Dos 30 participantes deste estudo, apenas 24 o completaram. Desses, 15 eram do sexo masculino, e 23 eram caucasianos. 12 dos participantes apresentavam PHDA com desatenção e 12 apresentavam PHDA do tipo combinado, não havendo participantes com apresentação de PHDA com hiperatividade/impulsividade.

Neste estudo foram feitas 5 avaliações – a avaliação inicial antes do início do ensaio clínico, as seguintes nas semanas 1, 2, 4 e 6. Foram usadas as seguintes escalas de avaliação:

- *Conners Adult ADHD Rating Scale – Investigator Report: Screening Version* (CAARS-Inv:SV)

- *Clinical Global Impression –Severity scale (CGI-S)*
- *Clinical Global Impression –Improvement scale (CGI-I)*
- *Conners Adult ADHD Rating Scale – Self Report: Long Version (CAARS-S:L)*
- *Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 Items (HARS-14)*
- *Hamilton Depression Rating Scale – 17 Items (HDRS-17)*

Já no que toca ao trabalho de Biederman et al (38), este foi um ensaio clínico duplamente cego, aplicado em pessoas entre os 18 e 55 anos de idade com o diagnóstico de PHDA.

Este estudo incluiu pessoas com diagnóstico de PHDA de acordo com a DSM-5, com um *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale total score (AISRS)* igual ou superior a 24, e um *Clinical Global Impression – Severity score (CGI-S)* igual ou superior a 4. Foram excluídos do estudo adultos com outras comorbilidades psiquiátricas, histórico de abuso de substâncias há menos de 3 meses antes do início do estudo, ausência de resposta a dois ou mais regimes de tratamento para a PHDA, tratamento prévio com vortioxetina, capacidade intelectual abaixo da média e familiares diretos com diagnóstico de perturbação bipolar. Dos 227 participantes, 110 eram do sexo masculino, 165 eram caucasianos. A maioria (174) apresentava PHDA do tipo combinado, enquanto 42 participantes apresentavam PHDA com desatenção e 3 apresentavam PHDA com hiperatividade/impulsividade.

Este estudo aplicou um *Sequential Parallel Comparison Design (SPCD)*, que tem como objetivo minimizar o impacto da resposta ao placebo, aumentar o poder estatístico do estudo e reduzir o tamanho da amostra necessária. Na primeira etapa os participantes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: um grupo que tomava 10mg por dia de vortioxetina, um grupo que tomava 20mg por dia de vortioxetina e um grupo de placebo, numa proporção de 1:1:3. Na segunda etapa do estudo, os participantes que não responderam ao tratamento com placebo voltavam a ser distribuídos aleatoriamente em grupos de vortioxetina 10mg/dia, vortioxetina 20mg/dia ou placebo, em proporção 1:1:1. Os participantes que na primeira fase tinham sido distribuídos pelos grupos da toma de vortioxetina continuaram nos mesmos grupos, bem como os indivíduos que tiveram resposta ao placebo.

Neste estudo, foram usadas as seguintes escalas para avaliação:

- *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale total score (AISRS)*
- *Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) Metacognition Index score*
- *Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) Global Executive Composite score*

- *Sheehan Disability Scale (SDS) total score*
- *Work Limitation Questionnaire (WLQ) Productivity Loss score*

Dos 227 participantes distribuídos na primeira etapa, 181 concluíram a etapa I e 151 concluíram o estudo. 113 participantes foram colocados no grupo de placebo no início do estudo – desses, 59 tinham critérios de não-resposta ao placebo e voltaram então a ser distribuídos na etapa II.

5.2 Resultados dos estudos

Os resultados do estudo de Bilodeau et al (37) mostraram que, de acordo com o score CGI-S, o grupo tratado com duloxetine mostrou melhoria da gravidade dos sintomas apenas na avaliação na semana 6, e em mais nenhuma altura, comparativamente ao grupo de placebo. Já o score CGI-I mostrou uma melhoria mais significativa no grupo de tratamento em relação ao grupo de placebo. O score CAARS-Inv:SV mostrou também melhoria do grupo de tratamento com duloxetine enquanto o grupo de placebo mostrou um agravamento dos sintomas. No entanto, isto só se verificou na subescala de desatenção. As outras subescalas (subescala de hiperatividade/impulsividade e subescala de PHDA total) mostraram alterações nos sintomas ao longo do tempo, mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos. O score CAARS-S:L mostrou melhoria no grupo de tratamento em várias vertentes (problemas de memória/desatenção, hiperatividade/inquietação, impulsividade/labilidade emocional, sintomas de desatenção do DSM-IV e sintomas totais de PHDA do DSM-IV), excluindo apenas problemas com autoconceito e sintomas de hiperatividade/impulsividade do DSM-IV.

6 participantes pararam a toma de duloxetine na primeira semana devido a efeitos adversos moderados como xerostomia, ansiedade aumentada, náusea e tonturas. Dos restantes, 4 relataram sintomas adversos moderados na semana 2 que acabaram por melhorar, e apenas 1 relatou falta de apetite no final do estudo.

No estudo de Biederman et al (38), os resultados mostraram uma melhoria em todos os grupos, de acordo com o score AISRS. Contudo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de vortioxetina 10mg, vortioxetina 20mg e placebo. Apenas o score SDS mostrou diferenças estatisticamente significativas, favorecendo a vortioxetina 10mg em comparação com a vortioxetina 20mg.

Dos 227 participantes do estudo de Biederman et al (38), foram reportados efeitos adversos por 31 participantes tratados com vortioxetina 10mg, por 33 participantes tratados com vortioxetina 20mg, e por 54 participantes que receberam placebo. Houve ocorrência de 2 efeitos adversos graves – ideação suicida (com vortioxetina 10mg) e

concussão (com placebo). As náuseas foram o efeito adverso mais relatado. 9 participantes desistiram do estudo devido aos efeitos adversos, 8 na etapa I e 1 na etapa II.

Autores, ano	Desenho do estudo	Amostra*	Fármaco	Instrumentos de avaliação	Objetivos dos estudos	Resultados
<i>Bilodeau et al, 2014 (37)</i>	Ensaio clínico randomizado	30 (24)	Duloxetina	CAARS-Inv:SV; CGI-S; CGI-I; CAARS-S:L; HARS-14; HDRS-17	Investigar o efeito da duloxetina em adultos com PHDA.	Uma dose diária de 60mg causa melhoria dos sintomas da PHDA.
<i>Biederman et al, 2019 (38)</i>	Ensaio clínico randomizado	227 (151)	Vortioxetina	AISRS; BRIEF-A; SDS; WLQ	Avaliar a eficácia da vortioxetina em doses de 10mg/dia e 20mg/dia em comparação com placebo em pacientes com PHDA.	As doses de 10mg e 20mg não causaram diferença estatisticamente significativa comparativamente ao placebo, exceto quando avaliado pelo score SDS.

Tabela 2: Resumo dos estudos incluídos na revisão.

*A coluna correspondente à amostra inclui dois valores, sendo o primeiro o número de participantes iniciais e o último o número de participantes que terminaram o ensaio clínico

6. Discussão

6.1 Resumo dos principais resultados

Os trabalhos incluídos no presente estudo apresentam resultados distintos. A duloxetina foi o único fármaco que demonstrou resultados estatisticamente significativos. Dentro dos vários sintomas avaliados, a desatenção foi o que mais melhorou. Os outros sintomas tinham melhorias mais inconsistentes, dependendo das escalas de avaliação utilizadas. Foi ainda verificada alguma diferença com significado estatístico relativamente às doses de vortioxetina utilizadas, o que indica que os efeitos dos fármacos possam ser dependentes da dose – neste caso, a dose de 10mg apresentou melhores resultados.

No geral, ambos os fármacos reduziram a gravidade dos sintomas experienciados pelos participantes. Alguns participantes tratados com duloxetina mostraram melhorias comparáveis a outros fármacos não estimulantes. Embora os resultados não mostrem diferenças estatisticamente significativas no estudo de Biederman et al (38), a vortioxetina obteve melhor resultado nas pessoas que viam o seu funcionamento diário prejudicado pela presença de PHDA.

Os dois autores abordaram os estudos de formas diferentes – embora ambos tenham sido ensaios clínicos duplamente cegos controlados por placebo, Biederman et al (38) aplicou ainda um SPCD. Para além disso, o estudo de Biederman et al (38) utilizou uma amostra maior que o estudo de Bilodeau et al (37).

6.2 Limitações

Esta revisão sofreu algumas limitações. A escassez de estudos realizados sobre o tema causa alguma incerteza em relação aos resultados obtidos, à sua replicabilidade e à viabilidade da utilização dos fármacos para tratamento da PHDA. Não havendo conhecimento de outros estudos realizados sobre estes fármacos especificamente, não há comparações diretas a estudos anteriores.

Para além disso, a pesquisa bibliográfica e a análise dos estudos foram feitas apenas por uma pessoa, e tal promove a incerteza de não ter sido feita uma compilação de todos os artigos existentes relativamente a este tema, bem como a possibilidade de existência de erros na interpretação dos resultados.

Relativamente aos artigos incluídos nesta revisão, existe ainda um possível conflito de interesse – os autores dos mesmos receberam apoio financeiro de empresas farmacêuticas que produzem os medicamentos em estudo.

6.3 Discussão dos resultados

Tendo por base a evidência de que alguns fármacos antidepressivos, como o bupropion e a atomoxetina, são eficazes na melhoria dos sintomas da PHDA e aprovados oficialmente para esse efeito, havia a possibilidade da duloxetine e da vortioxetina terem um efeito semelhante, especialmente aqueles com influência nos mesmos neurotransmissores. Existe um número bastante limitado de estudos passíveis de serem comparados com aqueles apresentados nesta revisão – a maioria dos estudos publicados avaliam o efeito nos fármacos em crianças e adolescentes.

A duloxetine é um SNRI; esta atua através da inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina, e não tem efeito direto sobre a dopamina. No entanto, a dopamina é inativada quando ocorre recaptação da noradrenalina no córtex pré-frontal. (39) Com a inibição desta recaptação, há um aumento de noradrenalina nessa zona e, conseqüentemente, um aumento da disponibilidade de dopamina. (39) Tem ainda um efeito (embora fraco) na inibição dos transportadores de dopamina, contribuindo para o aumento desta. (39) Por outro lado, a vortioxetina, para além de ser um Inibidor de Recaptação de Serotonina (SRI) e bloquear o SERT, atua ainda como agonista dos recetores 5-HT_{1A} e antagonista dos recetores 5-HT₃ e 5-HT₇. (40) Estudos mostraram que o tratamento com vortioxetina aumenta seletivamente a concentração de dopamina no córtex pré-frontal. (40)

A diferença entre os dois estudos pode dever-se a vários fatores como as metodologias distintas, as avaliações dos sintomas (pelos clínicos e pelos participantes) durante os ensaios clínicos, as características das amostras e ainda, possivelmente, as particularidades intrínsecas de cada fármaco. O uso de diferentes escalas de avaliação torna a comparação entre os estudos mais árdua.

O ensaio clínico conduzido por Bilodeau et al (37) usou uma amostra bastante mais reduzida, incluía mais pessoas do sexo masculino, e a grande maioria dos participantes era de raça caucasiana. Por outro lado, o ensaio de Biederman et al (38) usou uma amostra mais significativa, incluía um número semelhante de pessoas do sexo masculino e feminino e, apesar da maioria dos participantes serem caucasianos, havia um número maior de pessoas de outras raças.

No que concerne aos efeitos adversos observados, apesar da maioria dos reportados terem sido expectáveis, não devem ser negligenciados, principalmente tendo em conta que houve relatos de duas reações adversas graves. Houve uma reação adversa grave à vortioxetina – ideação suicida. Outros estudos (37) não relataram tais efeitos, no entanto,

esses analisavam o efeito da vortioxetina no tratamento da Perturbação Depressiva Major, e existe muito pouca informação acerca do uso deste fármaco no tratamento da PHDA. Devido a isto, é preciso mais estudos para saber se tais efeitos são causados por este fármaco, e em que circunstâncias são propícios de ocorrer.

Os estudos em si têm algumas limitações. Foram aplicados diferentes métodos e escalas de avaliação, que implicam uma limitação intrínseca na comparação dos ensaios clínicos. Dos dois métodos utilizados, aquele aplicado no estudo de Biederman et al (38) parece ser mais indicado para amostras mais reduzidas e para minimizar o efeito placebo, sendo mais vantajoso quando comparado ao método utilizado por Bilodeau et al (37). (41)

Ambos os estudos têm um número reduzido de participantes, uma limitação de base agravada pelas desistências durante os ensaios clínicos. O estudo de Bilodeau et al (37) explicou esta limitação pelo facto de os participantes não terem sido expostos (na sua maioria) a medicação psicotrópica, o que pode ter contribuído para a presença de efeitos adversos que causaram a desistência de 40% dos participantes iniciais.

Outra limitação comum a ambos os estudos trata-se do curto período de duração dos ensaios clínicos. Os fármacos estudados têm um início de ação mais lento que os psicoestimulantes normalmente usados para o tratamento da PHDA, o que pode significar que 6 semanas não seja tempo suficiente para alterações neurobiológicas significativas com efeito nos sintomas apresentados.

A avaliação dos sintomas e do estado mental dos participantes foi feita não só pelos clínicos, através de entrevistas médicas e questionários, como também pelos participantes, sob questionários de autoavaliação. Isto implica uma avaliação muitas vezes subjetiva. Dado que o diagnóstico de PHDA não é feito através de um teste “físico” específico, e depende maioritariamente de entrevistas, avaliações retrospectivas, e sintomas relatados pelos doentes, há uma certa subjetividade na avaliação que pode variar entre médicos. Para além disso, a perceção dos sintomas pode ser também diferente entre os doentes, já que cada pessoa tem a sua própria interpretação dos vários sintomas. O facto de os participantes poderem preencher autonomamente alguns questionários sobre os seus próprios sintomas, pode causar alguma discrepância entre os participantes.

Para além destas, a difícil avaliação da adesão dos participantes ao tratamento foi outra limitação identificada no estudo de Biederman et al (38), visto que tornou difícil a distinção entre respostas genuínas ao placebo e respostas fabricadas por participantes que não aderiram propositadamente ao tratamento.

6.4 Propostas de melhorias

Apesar de a prevalência da PHDA no adulto ter aumentado nos últimos anos, há alguma dificuldade no seu diagnóstico, que pode implicar um atraso no tratamento – menos de 20% dos adultos com PHDA é corretamente diagnosticado e tratado. (42) Para além disso, a população adulta consome menos de metade dos fármacos psicoestimulantes, sendo o uso destes mais comum nas crianças. (34) Enquanto nas crianças, o metilfenidato é normalmente considerado a opção mais segura e eficaz e, portanto, o tratamento de primeira linha, na população adulta há mais discussão. Os fármacos não estimulantes são muitas vezes usados em primeira linha. (43) Há, então, uma necessidade de exploração de alternativas.

A existência de resultados positivos na utilização de fármacos antidepressivos para o tratamento da PHDA, como relatado nesta revisão, aponta para algum potencial na utilização de diversos fármacos antidepressivos para o tratamento dos sintomas de PHDA. Considerando a escassez de ensaios clínicos e estudos científicos realizados na última década sobre o uso deste tipo de fármacos para o tratamento da PHDA e a crescente prevalência desta perturbação na idade adulta, seria benéfico a continuação de investigação nesta área.

Os estudos apresentados nesta revisão beneficiariam de uma duração mais longa – isto permitiria avaliar os efeitos dos fármacos a longo prazo, incluindo possíveis efeitos adversos (visto que alguns dos efeitos relatados melhoraram ao longo do ensaio clínico). Por outro lado, permitiria também uma introdução mais lenta dos fármacos, o que poderia evitar algumas reações adversas.

A realização de estudos semelhantes com um número mais significativo de participantes poderia ser uma vantagem para tirar conclusões mais concretas. Para além disso, poderia ser benéfico a realização de ensaios clínicos semelhantes aos expostos nesta revisão, com diferentes fármacos antidepressivos ainda não explorados para este efeito.

É importante ainda a investigação dos efeitos destes fármacos em pessoas com comorbilidades, visto que uma grande parte das pessoas com esta perturbação sofre de outras doenças mentais.

Uma vez que a presença simultânea de síndromes depressivas e PHDA é bastante frequente, a aplicação de escalas de avaliação em adultos com prescrição de fármacos antidepressivos, ao longo do seu tratamento, poderia vir a ser um bom método de monitorização do funcionamento diário dos adultos, da evolução dos sintomas de PHDA e da eficácia do fármaco relativamente aos mesmos. Os resultados desses seguimentos

poderiam então indicar outros fármacos antidepressivos potencialmente eficazes para o tratamento da PHDA, o que poderia levar ao desenvolvimento de novas investigações.

A criação de uma escala de avaliação de sintomas universal e um questionário de autoavaliação (um para os pacientes pediátricos e um para adultos) poderia ser vantajoso em uniformizar os estudos nesta área, e facilitar a comparação e a comunicação entre investigadores.

Para além disso, seria benéfico fazer um seguimento das crianças com diagnóstico de PHDA ao longo dos anos, incluindo após atingirem a idade adulta. Isto permitiria vigiar a resposta aos fármacos ao longo do tempo, e a evolução dos sintomas.

7. Conclusão

A PHDA é uma perturbação cada vez mais presente na população adulta. Esta revisão veio salientar a importância de estudos realizados sobre este tema, e simultaneamente destacar a falta de investigação sobre o uso de antidepressivos no tratamento da PHDA. Alguns destes fármacos já são utilizados no tratamento da perturbação, e a Duloxetina e a Vortioxetina mostram respostas potencialmente favoráveis, embora dependentes de mais investigação. Atualmente, os estudos expostos nesta revisão não são suficientes para provar a eficácia destes fármacos e aconselhar o seu uso no dia a dia.

Seria benéfico a realização de novos estudos sobre fármacos antidepressivos ainda não explorados para o tratamento da PHDA, com um número mais significativo de participantes, de modo a tirar mais conclusões sobre o assunto.

8. Referências Bibliográficas

1. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: A review. Vol. 126, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Inc.; 2014. p. 64–81. doi:10.3810/pgm.2014.09.2801
2. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. Vol. 19, *Human Psychopharmacology*. John Wiley and Sons Ltd; 2004. p. 151–80. doi:10.1002/hup.579
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5ª edição. American Psychiatric Association; 2013.
4. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 1 de Março de 2017;9(1):47–65. doi:10.1007/s12402-016-0208-3
5. World Health Organization. *World mental health report: transforming mental health for all*. Geneva; 2022.
6. Lourenço DA. PHDA no Feminino. [Tese de Mestrado] Universidade da Beira Interior; 27 de Abril de 2021. [citado 4 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/11323>
7. Choi WS, Woo YS, Wang SM, Lim HK, Bahk WM. The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: A systematic literature review. Vol. 17, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2022. doi:10.1371/journal.pone.0277175
8. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. Vol. 17, *BMC Psychiatry*. BioMed Central Ltd.; 2017. doi:10.1186/s12888-017-1463-3
9. Kooij JJS. *Adult ADHD*. Cham: Springer International Publishing; 2022.
10. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [citado 21 de Março de 2023]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
11. Zalsman G, Shilton T. Adult ADHD: A new disease? Vol. 20, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 70–6. doi:10.3109/13651501.2016.1149197
12. Moss SB, Nair R, Vallarino A, Wang S. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. Vol. 34, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2007. p. 445–73. doi:10.1016/j.pop.2007.05.005
13. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. Vol. 57, *Neuropharmacology*. 2009. p. 579–89. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.026
14. Huynh-Hohnbaum ALT, Benowitz SM. Effects of adult ADHD on intimate partnerships. *J Fam Soc Work*. 2023. doi:10.1080/10522158.2023.2165585
15. Wolf LE, Wasserstein J. Adult ADHD: Concluding thoughts. Vol. 931, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2001. p. 396–408. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05793.x
16. Retz W, Stieglitz RD, Corbisiero S, Retz-Junginger P, Rösler M. Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? Vol. 12, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012. p. 1241–51. doi:10.1586/ern.12.109
17. Pereira D, Pereira J. *Raciocínio Clínico em Psiquiatria*. 1.ª ed. Lidel - Edições Técnicas Lda, editor. Vol. II. Lisboa; 2022.

18. Health Organization W. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992;
19. Escala de auto-avaliação da Perturbação de Hiperatividade e. 2001. [Internet]. [citado 25 de Maio de 2023]. Disponível em: https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/ahhd/18Q_Portuguese_FINAL.pdf
20. Rösler M, Retz W, Thome J, Schneider M, Stieglitz RD, Falkai P. Psychopathological rating scales for diagnostic use in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(SUPPL. 1):i3–11. doi:10.1007/s00406-006-1001-7
21. Oliveira L, Medeiros M, Serrano A. PHDA: Afinal, qual a sua origem? Uma revisão dos fatores etiológicos. *Revista Portuguesa de Pedagogia*. 31 de Outubro de 2017;(51–1):43–61. doi:10.14195/1647-8614_51-1_3
22. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Vol. 48, *Annals of Pharmacotherapy*. 2014. p. 209–25. doi:10.1177/1060028013510699
23. Schneider M, Retz W, Coogan A, Thome J, Rösler M. Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) - A neurological view. Vol. 256, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2006. p. i32–41. doi:10.1007/s00406-006-1005-3
24. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. Vol. 16, *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012. p. 422–33. doi:10.1016/j.ejpn.2012.01.009
25. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn JH, Kollins SH, Wigal TL, Telang F, et al. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Mol Psychiatry*. Novembro de 2011;16(11):1147–54. doi:10.1038/mp.2010.97
26. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review. Vol. 57, *Biological Psychiatry*. 2005. p. 1336–46. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006
27. Hasler R, Salzman A, Bolzan T, Zimmermann J, Baud P, Giannakopoulos P, et al. DAT1 and DRD4 genes involved in key dimensions of adult ADHD. *Neurological Sciences*. 5 de Junho de 2015;36(6):861–9. doi:10.1007/s10072-014-2051-7
28. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder an update. Vol. 28, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008. doi:10.1097/jcp.0b013e318174f92a
29. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 57, *Biological Psychiatry*. 2005. p. 1313–23. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024
30. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? Vol. 97, *Archives of Disease in Childhood*. 2012. p. 260–5. doi:10.1136/archdischild-2011-300482
31. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? Vol. 54, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2013. p. 3–16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x
32. Miranda MJ, Martins PC. A intervenção farmacológica e não farmacológica na PHDA: A perspetiva dos profissionais de saúde. *Revista da Associação*

- Portuguesa de Psicologia. 2021; [Internet]. [citado 25 de Abril de 2023]. Disponível em:
<https://revista.appsicologia.org/index.php/rpsicologia/article/view/1752>
33. Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: A systematic review of the evidence. Vol. 23, *Journal of Psychopharmacology*. 2009. p. 194–205. doi:10.1177/0269881108089809
 34. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4ª edição. Cambridge University Press; 2013.
 35. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, Pinzone V, De Rossi P. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Vol. 20, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 1457–70. doi:10.1080/14656566.2019.1618270
 36. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019. p. 390–408. doi:10.1038/s41380-018-0116-3
 37. Bilodeau M, Simon T, Beauchamp MH, Lespérance P, Dubreucq S, Dorée JP, et al. Duloxetine in Adults With ADHD: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Atten Disord*. Fevereiro de 2014;18(2):169–75. doi:10.1177/1087054712443157
 38. Biederman J, Lindsten A, Sluth LB, Petersen ML, Ettrup A, Eriksen HLF, et al. Vortioxetine for attention deficit hyperactivity disorder in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*. 1 de Abril de 2019;33(4):511–21. doi:10.1177/1087054712443157
 39. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide*. Cambridge University Press; 2005.
 40. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*. 2 de Janeiro de 2019;14(1):81–9. doi:10.1080/17460441.2019.1546691
 41. Grandi S. The sequential parallel comparison model: A revolution in the design of clinical trials. Vol. 72, *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2003. p. 113–4. doi:10.1159/000069737
 42. Rivas-Vazquez RA, Diaz SG, Visser MM, Rivas-Vazquez AA. Adult ADHD: Underdiagnosis of a Treatable Condition. *J Health Serv Psychol*. Fevereiro de 2023;49(1):11–9. doi:10.1007/s42843-023-00077-w
 43. Mucci F, Carpita B, Pagni G, Vecchia A Della, Bjedov S, Pozza A, et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. Vol. 128, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2021. p. 1085–98. doi:10.1007/s00702-021-02336-w

9. Anexos

Anexo 1: Escala de Auto-Avaliação de PHDA para o Adulto (ASRS)

Nome do Utente	Data:				
<p>Por favor, responda às questões abaixo, classificando-se em relação a cada um dos critérios indicados, utilizando a escala no lado direito da página. Ao responder a cada questão, assinale com um X a caixa que melhor descreve como se tem sentido ou comportado nos últimos 6 meses. Após completar esta lista entregue-a ao seu profissional de saúde para que possam revê-la durante a consulta.</p>	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Com que frequência sente dificuldade em finalizar os detalhes de um projeto, após terminar as partes mais desafiantes?					
2. Com que frequência sente dificuldade em pôr as coisas em ordem quando tem de executar uma tarefa que exige organização?					
3. Com que frequência sente dificuldade em lembrar-se de compromissos ou obrigações?					
4. Com que frequência evita ou adia uma tarefa que exija muita concentração?					
5. Com que frequência fica inquieto(a) ou mexe repetidamente as mãos e os pés, quando tem de estar sentado(a) durante um longo período de tempo?					
6. Com que frequência se sente excessivamente ativo(a) e compelido(a) a fazer coisas, como se estivesse "ligado(a) à corrente"?					
Parte A					
7. Com que frequência comete erros por descuido, quando tem de trabalhar num projeto aborrecido ou difícil?					
8. Com que frequência tem dificuldade em manter a atenção quando está a realizar um trabalho aborrecido ou repetitivo?					
9. Com que frequência tem dificuldade em se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando falam diretamente consigo?					
10. Com que frequência não sabe onde pôs ou tem dificuldade em encontrar coisas em casa ou no trabalho?					
11. Com que frequência se distrai com atividades ou barulho à sua volta?					
12. Com que frequência se levanta em reuniões ou noutras situações nas quais é suposto ficar sentado?					
13. Com que frequência se sente irrequieto(a) ou agitado(a)?					
14. Com que frequência sente dificuldade em desanuviar ou relaxar quando tem tempo para si?					
15. Com que frequência dá por si a falar demasiado em situações sociais?					
16. Quando está numa conversa, com que frequência dá por si a terminar as frases das outras pessoas antes que elas o façam?					
17. Com que frequência tem dificuldade em esperar nas situações em que é necessário aguardar a sua vez?					
18. Com que frequência interrompe outras pessoas quando estas estão ocupadas?					
Parte B					