

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Farmácia

Bruna Ferrari Dantas

**IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AOS TRATAMENTOS EM PACIENTES
COM TDAH**

SÃO PAULO

2023

BRUNA FERRARI DANTAS

IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AOS TRATAMENTOS EM PACIENTES COM TDAH

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia do Centro universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dra Michele Melo Silva Antonialli, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

SÃO PAULO

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Dantas, Bruna Ferrari

Importância da adesão aos tratamentos em pacientes com TDAH /
Bruna Ferrari Dantas. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo,
2023.

35 p.

Orientação de Michele Melo Silva Antoniali.

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2023.

1. Cooperação e adesão ao tratamento 2. Criança 3. Metilfenidato 4.
Terapêutica 5. Transtorno do deficit de atenção com hiperatividade I.
Antonialli, Michele Melo Silva II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 618.928589

Bruna Ferrari Dantas

IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AOS TRATAMENTOS EM PACIENTES COM TDAH

Michele Melo Silva Antonialli

Michelli Ferrera Dario

Erasmus Soares da Silva

**São Paulo
2023**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, irmão e namorado que sempre estiveram presentes, me apoiando e dando força para ter coragem na tomada de decisões. Por estarem dispostos a ouvirem quando precisei e fornecerem os conselhos mais adequados ao momento.

A professora orientadora Dra Michele Melo Silva Antonialli, pelos ensinamentos durante todo o curso, dedicação, suporte e compreensão sobre a causa principal do trabalho, contribuindo para melhoria.

Aos professores que integram o corpo docente do Centro Universitário São Camilo, por agregarem no meu conhecimento durante 5 anos de curso.

Aos meus amigos e colegas de classe, por estarem comigo em todos os momentos da graduação, tornando essa uma fase de ótimas memórias.

E finalmente, a todas outras pessoas que colaboraram, direta ou indiretamente, durante este meu ciclo de graduação em farmácia.

Bruna Ferrari Dantas,

Outubro de 2023

RESUMO

Introdução: O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento cuja característica essencial é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento. No Brasil, a prevalência de TDAH é de 0,9% a 26,8%, sendo que em crianças de 10 a 14 anos, a prevalência pode chegar até 6%. O TDAH é multifatorial, podendo ser influenciada tanto por fatores socioculturais, quanto variantes genéticas, fatores de risco apresentados durante a gravidez – tabagismo, etilismo e obesidade – e durante infância. O tratamento do TDAH é geralmente multimodal, combinando terapia medicamentosa, orientação aos pais e professores, e principalmente terapia cognitivo-comportamental (TCC). **Objetivo:** Entender a fisiopatologia, sintomas do TDAH e a influência do tratamento farmacológico no manejo de sintomas e reinserção do indivíduo na sociedade. **Resultados:** O tratamento medicamentoso pode ser realizado com psicoestimulantes (como por exemplo: metilfenidato) ou medicamentos não estimulantes (como por exemplo: atomoxetina). O estudo possibilitou concluir que o tratamento medicamentoso é essencial para controle dos sintomas do transtorno, fazendo isto por meio de alterações nos níveis de neurotransmissores como neuroepinefrina e/ou dopamina. Porém, estes medicamentos devem ser utilizados a longo prazo e alguns fatores, como pais/responsáveis, profissionais de saúde e o próprio paciente, são essenciais para certificação da adesão ao tratamento e manejo dos sintomas.

Palavras-chaves: TDAH, atomoxetina, metilfenidato, infância, tratamento, adesão

ABSTRACT

Introduction: The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder whose essential feature is a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that interferes with functioning or development. In Brazil, the prevalence of ADHD ranges from 0.9% to 26.8%, with a prevalence of up to 6% in children aged 10 to 14. ADHD is multifactorial and can be influenced by sociocultural factors, genetic variants, risk factors presented during pregnancy - smoking, alcoholism and obesity - and during childhood. The ADHD treatment is generally multimodal, combining drug therapy, guidance for parents and teachers, and mainly cognitive-behavioral therapy (CBT). **Objective:** To understand the pathophysiology and symptoms of ADHD and the influence of pharmacological treatment on symptom management and the individual's reintegration into society. **Results:** The drug treatment can be carried out with psychostimulants (for example: methylphenidate) or non-stimulant drugs (for example: atomoxetine). The study concluded that drug treatment is essential for controlling the symptoms of the disorder, by altering the levels of neurotransmitters such as neuroepinephrine and/or dopamine. However, these drugs must be administered for long term and certain factors, such as parents/guardians, health professionals and also the patients, are essential to ensure adherence to treatment and symptom management.

Keywords: ADHD, atomoxetine, methylphenidate, childhood, treatment, adherence.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO.....	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. RESULTADOS.....	13
5. DESENVOLVIMENTO.....	14
5.1. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE.....	14
5.2. EPIDEMIOLOGIA.....	15
5.3. FISIOPATOLOGIA.....	16
5.3.1. Neuroinflamação e TDAH.....	17
5.3.2. Neurotransmissores e sintomas do TDAH.....	19
5.4. DIAGNÓSTICO.....	21
5.5. TRATAMENTO.....	22
5.5.1. Tratamento farmacológico.....	22
5.5.2. Tratamento não farmacológico.....	24
5.6. ADESÃO.....	25
5.6.1. Fatores associados a falta de adesão.....	26
5.6.1.1. Associado a familiares/responsáveis.....	26
5.6.1.2. Associado ao paciente.....	27
5.6.1.3. Associado a medicação.....	28
5.6.1.4. Associado a profissionais de saúde.....	28
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Segundo Ayano, Yohannes e Abraha (2020, p. 2), o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é “[...] um transtorno caracterizado por desatenção, impulsividade e dificuldades sociais, observado especialmente em crianças e adolescentes, que leva a problemas acadêmicos e de convivência social.”

O Transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção (TDAH) foi mencionado pela primeira vez em 1968 na 2ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM II) de Transtornos Mentais como uma reação hipercinética da infância. (American Psychiatric Association, 1968, p. 50). Como consequência, entre 1960 e 1970 houve um aumento expressivo na prevalência do TDAH, o que alertou a população referente a inconsistência dos diagnósticos e influência das indústrias farmacêuticas. Portanto, estudos realizados em crianças e adolescentes de 35 cidades validaram que o aumento da prevalência de pessoas em um curto período se devia a incoerência entre estudos sobre a patologia e diferença entre critérios específicos para diagnóstico. Dessa forma, descrição do distúrbio sofreu diversas mudanças até o ano de 2013, quando foi descrita como uma condição de neurodesenvolvimento da vida com critérios específicos para crianças e adultos (POSNER *et al.*, 2020).

Os sintomas do TDAH incluem dificuldade de memória para prazos e organização de tarefas. Crianças com temperamento alterado para a felicidade têm maior risco de desenvolver TDAH, devido a mudanças nas sinapses no córtex pré-frontal. (O'NEILL S, *et. al.*, 2017). O TDAH também está associado a comorbidades como distúrbios de aprendizagem, autismo, síndrome de Tourette, transtorno obsessivo-compulsivo e uso de substâncias aditivas. Os sintomas do TDAH podem persistir até a vida adulta impactando negativamente a vida acadêmica, afetiva, profissional e social. (DRECHSLER R *et. al.*, 2020, p. 315-335) (SPERA V, *et.al.* 2020)

De acordo com DSM-5, o TDAH atinge cerca de 5% em crianças e 2,5% em adultos. (American Psychiatric Association, 2014). Já a nível mundial,

estima-se que 84,7 milhões de pessoas tenham TDAH (Global Burden of Disease, 2019). No Brasil, a prevalência varia de 0,9% a 26,8%, com picos de até 6% em crianças de 10 a 14 anos (ORTEGA e MULLER, 2020). O TDAH é mais comum em meninos, com uma proporção de 3:1 em relação às meninas (FERREIRA *et. al.*, 2022). O subtipo de desatenção é o mais prevalente, especialmente entre as garotas. Esses números podem ser influenciados por fatores socioeconômicos, como a escola frequentada e o contexto familiar, além de fatores genéticos e de risco durante a gravidez e infância. (AYANO, YOHANNES e ABRAHA, 2020).

O tratamento do TDAH inclui medicamentos e terapia cognitivo-comportamental. A adesão ao tratamento envolve a colaboração entre o paciente e o profissional de saúde para seguir as recomendações terapêuticas, incluindo o tratamento farmacológico, como metilfenidato e atomoxetina, e outros cuidados médicos. Para pacientes com TDAH, a adesão ao tratamento medicamentoso é crucial, pois os sintomas são controlados com o uso contínuo da medicação. No entanto, a realidade mostra desafios, com muitos pacientes interrompendo o tratamento após um curto período. Estudos sugerem que medicamentos de ação prolongada, como a atomoxetina, tendem a ter uma aderência melhor do que os de ação curta, como o metilfenidato (KAMIMURA-NISHIMURA, 2019) (TREUER, 2016). A baixa adesão pode ser não intencional, devido a questões de memória ou custo, ou intencional, relacionada a crenças ou decisões do paciente, com múltiplos fatores que podem influenciar essa situação, incluindo responsáveis, características individuais, medicação e prestação de serviços de saúde. A falta de adesão aos tratamentos afeta negativamente o comportamento, interação social e sucesso educacional, impactando o desenvolvimento ao longo da vida (KAMIMURA-NISHIMURA, 2019).

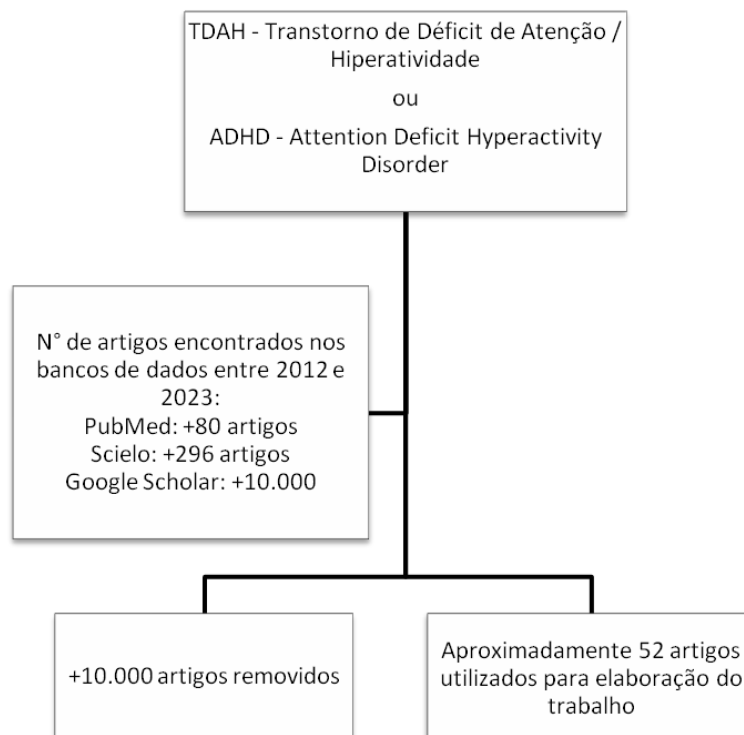
2. OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo entender a fisiopatologia, mecanismos dos sintomas de TDAH e como o tratamento farmacológico influencia no manejo dos sintomas e na reinserção do indivíduo na sociedade.

3. METODOLOGIA

Será realizada uma pesquisa bibliográfica na forma de revisão integrativa, e para tanto serão usadas bases de dados como: Pubmed, Scielo, Google Scholar, além do Manual de Diagnóstico Estatístico de Distúrbios Mentais. Serão usados estudos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol com recorte temporal de 2012 a 2023 e como descritores: TDAH, déficit de atenção e hiperatividade, impulsividade, adesão, Ritalina®, atomoxetina, metilfenidato.

Dito isto, dentre as palavras chaves utilizadas, foram identificados aproximadamente 10.376 artigos foram identificados nas bases de dados como Pubmed, Scielo e Google Scholar. Sendo que, somente



4. DESENVOLVIMENTO

4.1. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE

Segundo DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014, p. 59), o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é “um transtorno do neurodesenvolvimento cuja característica essencial é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento”. A desatenção é caracterizada no TDAH como dificuldade de manter o foco em tarefas, falta de persistência e desorganização. Já a hiperatividade refere-se à atividade motora excessiva quando não apropriado, além de ser representada por se remexer e conversar em excesso. A impulsividade é caracterizada por interromper ou se intrometer em conversas paralelas, dificuldade de aguardar sua vez de fala e respostas antes da pergunta ser concluída. Além disso manifestações do transtorno devem estar presentes em mais de um ambiente (p. ex., em casa e na escola, no trabalho) (American Psychiatric Association, 2014) (POSNER, POLANCZYK e SONUGA-BARKE, 2020).

A impulsividade, que é uma das características do TDAH, faz com que estes indivíduos sejam ávidos por recompensas rápidas e sem modulação das respostas destas recompensas, deixando-os mais vulneráveis ao uso de

substâncias aditivas. (SPERA *et.al.*, 2020). Cerca de 15% dos jovens adultos com TDAH apresentam distúrbio de uso de substância aditivas como álcool e/ou nicotina, canabinóides, estimulantes como anfetamina e cocaína e opiáceos (DRECHSLER *et. al*, 2020) (SPERA *et al*, 2020), exigindo maior cuidado com estes indivíduos, principalmente com os adolescentes e jovens adultos.

Entre os sintomas de TDAH prevalentes desde a criança até vida adulta está a dificuldade de memória para cumprimento de prazos, planejamento e gerenciamento de tarefas, demonstrando falta de organização para estas atividades (WOLRAICH *et. al.*, 2019).

Para além dos sintomas usuais apresentados pelos indivíduos com esse transtorno, foi observado por RABINOVITZ *et. al* (2016), citado por O'NEILL *et. al* (2017, p. 5), que crianças com idade de 7 anos, que manifestam um temperamento alterado para questões de felicidade, são associadas a um quadro de desenvolvimento do funcionamento executivo alterado, apresentam altos níveis de frustração e maior risco de TDAH. Já SJOWALL *et. al* (2017), citado por O'NEILL *et. al* (2017, p. 5), observou também que estes indivíduos no início da fase adulta apresentam mais desatenção quando comparado com crianças que não exibem felicidade desregulada.

Além disso, o TDAH é normalmente associado a outras comorbidades e distúrbios de neurodesenvolvimento, sendo que, os mais frequentes são os distúrbios de aprendizagem, como distúrbio de leitura, transtorno de espectro autista, síndrome de Tourette, transtorno obsessivo compulsivo e distúrbio de uso de substância (DRECHSLER *et. al*, 2020) (SPERA *et.al.* 2020).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, o TDAH normalmente permanece até a vida adulta o qual contribui de uma forma negativa na vida acadêmica, afetiva, profissional e social (American Psychiatric Association, 2014, p. 32).

4.2. EPIDEMIOLOGIA

Segundo American Psychiatric Association (2014, p. 61), “levantamentos populacionais sugerem que o TDAH ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos”.

Em 2019, 970,1 milhões de pessoas no mundo apresentam pelo menos um distúrbio mental. Sendo que, 84,7 milhões são pessoas diagnosticadas com TDAH (Global Burden of Disease, 2019).

No Brasil a prevalência do TDAH está entre 0,9% e 26,8% da população, sendo que, um estudo realizado entre crianças brasileiras de 10 a 14 anos, verificou que prevalência pode chegar até 6%. (ORTEGA e MULLER, 2020). A maior prevalência de TDAH em crianças pode ser explicada pelo maior diagnóstico no início da fase escolar, pois, nesta fase as crianças são mais exigidas quanto ao aspecto social e cognitivo, logo, falhas nessas funções são mais evidentes e identificáveis por professores e responsáveis. (FERREIRA *et. al.*, 2022). O TDAH é mais prevalente em homens que nas mulheres, representando proporção 3:1 nos casos diagnosticados (FERREIRA, *et. al.*, 2022).

Entre a distribuição dos subtipos de TDAH, o subtipo de desatenção (TDAH-I) é o mais prevalente, seguido pelo subtipo combinado (TDAH-C) e hiperativo-impulsivo. (TDAH-HI). Sendo que, o subtipo de desatenção é o mais prevalente entre garotas (AYANO., YOHANNES e ABRAHA, 2020).

Em relação à prevalência de distúrbios mentais em crianças, o TDAH apresenta maior prevalência, quando comparado com outros distúrbios como distúrbio de conduta e transtorno desafiador opositivo (AYANO, YOHANNES e ABRAHA, 2020). Em contrapartida, com o início da adolescência os sintomas de hiperatividade-impulsividade tendem a diminuir, explicitando sintomas de inatividade que tendem a persistir mesmo com o avanço da idade. (WOLRAICH *et. al.*, 2019)

A prevalência de TDAH em estudantes é maior na escola pública quando comparado com escolas particulares (ORTEGA e MULLER, 2020). Outro estudo demonstrou que famílias em vulnerabilidade social apresentam de 1,5

a 4 vezes mais chances de ter TDAH (SAYAL, 2017). Estes dados sugerem a influência de fatores socioeconômicos com o TDAH.

É notório que o TDAH é multifatorial, podendo ser influenciada tanto por fatores socioculturais, quanto variantes genéticas, fatores de risco apresentados durante a gravidez – tabagismo, etilismo e obesidade – e durante infância (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019).

4.3. FISIOPATOLOGIA

Normalmente o córtex pré-frontal direito é um pouco maior que o esquerdo, porém nos indivíduos diagnosticados com TDAH observa-se uma redução do córtex pré-frontal direito. Os lobos frontais do cérebro são responsáveis pela função executiva, que compreende a capacidade de iniciar, manter, inibir e desviar a atenção. É possível compreender que muitas das manifestações de TDAH são resultado de uma deficiência do desenvolvimento do processo inibitório normal (DE AZEREDO, 2014). Estudos de imagem demonstraram que indivíduos diagnosticados com TDAH apresentam uma perda de substância cinzenta e assimetria no córtex pré-frontal entre córtices direito e esquerdo. Além disso, foi observado redução no volume e perda de assimetria dos núcleos da base. (YADAV *et. al*, 2021). O cerebelo apresenta também uma redução de volume (ABREU, GEARA e MESQUITA, 2022).

Algumas evidências indicam que o TDAH tem um componente hereditário, principalmente em pessoas que possuem parentes biológicos de primeiro grau com o transtorno, mas que fatores ambientais apresentados durante o desenvolvimento humano podem ter influência na expressão gênica de dopamina e serotonina, por exemplo, sendo que consequentemente o desenvolvimento neural (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019). Exposição à neurotoxina, como por exemplo, chumbo, infecções ou exposição ao álcool durante a gravidez, pode estar relacionadas ao fator de risco ambiental, assim como o baixo peso do recém-nascido (ALI *et. al*, 2022).

4.3.1. Neuroinflamação e TDAH

As células da glia são as primeiras células a migrarem para o SNC e funcionam como células-guias durante a fase pré-natal guiando neurônios e axônios para formação de sinapses por meio da liberação de citocinas, glutamato e ácido gaba-aminobutírico (GABA) (COLONNA e BUTOVSKY, 2017). A micróglia é um tipo de célula da glia, sendo a célula mononuclear mais abundante no SNC. Como os macrófagos, as micróglia são responsáveis pela eliminação de patógenos presentes no SNC, além disso, são responsáveis por secretarem citocinas, quimiotaxinas e fatores neurotróficos que influenciam em respostas imunes (COLONNA e BUTOVSKY, 2017).

DUNN, NIGG e SULLIVAN (2019, p. 5) realizou um estudo com modelos de roedores com ativação imune materna e foi verificada "alteração de astrócitos e micróglia para seu modo inflamatório". Os astrócitos expressam os receptores de GABA: receptor ionotrópico GABA_A e o receptor metabotrópico GABA_B, e sintetizam GABA. Quando estas células são ativadas induzem excitotoxicidade através de liberação de glutamato, alteração da expressão do canal iônico e ativação imunológica da barreira hematoencefálica. A excitotoxicidade está envolvida com distúrbios de neurodesenvolvimento, incluindo o TDAH (KIM, CHOI e YOON, 2020).

Além disso, estudos de ativação imune maternal evidenciam que durante o desenvolvimento humano a barreira hematoencefálica do feto se encontra incompleta, logo, possibilitando que células de defesa e monócitos atravessem a barreira hematoencefálica fazendo com que ocorra alterações e ativação de células da glia, influenciando na neuro inflamação (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019). No TDAH os níveis séricos de IL-6 mostram-se elevado, o que sugere desregulação inflamatória (ABREU, GEARA e MESQUITA, 2022). Com o processo inflamatório contínuo acompanhado de estresse oxidativo pode estar relacionado a modificações na morfologia cerebral e no nível de dopamina cerebral, dessa forma, participando da patogênese do distúrbio (DA SILVEIRA, 2022).

Dito isso, fatores de risco apresentados durante a maternidade, como: utilização de tabaco por qualquer pessoa que tenha contato direto com a

grávida, etilismo e obesidade materna podem influenciar para processo inflamatório apresentado durante desenvolvimento neural em pessoas com TDAH (O'NEILL *et. al*, 2017).

Outros estudos que relacionam TDAH com neuro inflamação, identificaram a presença de citocinas pró-inflamatórias no soro e líquido cefalorraquidiano e a penetração de monócitos e células imunes na barreira hematoencefálica de pacientes com TDAH (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019). Além disso, observaram que paciente com TDAH tratados com medicamentos como metilfenidato apresentaram baixas concentrações destas citocinas pró-inflamatórias. Os estudos relatados por DUNN, NIGG e SULLIVAN (2019), sugerem que altas concentrações de citocinas TNF-beta no líquido cefalorraquidiano podem estar relacionadas ao desenvolvimento de TDAH (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019).

4.3.2. Neurotransmissores e sintomas do TDAH

De acordo com SEARS e HEWETT (2021, p. 1-3), o ácido gama-aminobutírico (GABA), é um neurotransmissor inibitório com elevadas concentrações no sistema nervoso central (SNC) e o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC. O desequilíbrio entre glutamato e GABA na sinalização fronto-estriatal pode estar relacionada com sintomas apresentados por pessoas com TDAH. (NAAIJEN, BRALTEN e POELMANS, 2017). O circuito fronto-estriatal é composto por diversas regiões do lobo frontal aos gânglios da base e são responsáveis junto com outras áreas cerebrais pelo controle de movimento, cognição e comportamento (BUGALHO, 2014).

O GABA é um neurotransmissor envolvido em diversas funções cerebrais, incluindo memória e aprendizagem. Tem sido relatado diminuição na concentração de GABA em regiões como córtex cingulado anterior e estriado em pacientes com TDAH (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019). EDEN *et. al* (2012), PUTS *et. al* (2020) e ENDE *et. al* (2016), citados por KIM, CHOI e YOON (2020, p. 8) sugerem que estas alterações de GABA estão relacionadas com autocontrole e inibição comportamental, uma vez que menor concentrações do GABA estão associados a impulsividade e falta de controle cognitivo. Por outro

lado, os níveis inferiores são relatados por estudos somente na vida infantil, logo, suas concentrações serão mais elevadas na vida adulta em casos o TDAH persista (DUNN, NIGG e SULLIVAN, 2019).

O glutamato é o neurotransmissor responsável por modular liberação de dopamina e síntese de GABA. (BOLLMANN *et.al*, 2015). Em pacientes com TDAH houve aumento dos níveis de glutamato em regiões frontais, pré-frontal, subcortical e estriatal. Estes desequilíbrios no glutamato interferem na passagem de informação por vias fronto-estriatais em pacientes com TDAH (KIM, CHOI e YOON, 2020).

A dopamina é um neurotransmissor que também está envolvido nos sintomas do TDAH. Disfunções na neurotransmissão dopaminérgica resultam no acometimento de doenças neurodegenerativas e doenças no SNC, incluindo TDAH (BISCAINO, 2016). A disfunção da neurotransmissão dopaminérgica na área frontal do córtex, regiões subcorticais e a região límbica cerebral estão envolvidos com os sintomas do TDAH (RODRIGUES, *et. al*, 2023). Um estudo sugere que o TDAH é o resultado de um déficit de dopamina no sistema neural, esta teoria é apoiada pelo mecanismo de ação do metilfenidato, que bloqueia os transportadores de dopamina (DE OLIVEIRA *et. al*, 2016).

A dopamina pela via mesolímbica participa da regulação do comportamento emocional, e por meio da via mesocortical que se projeta para o córtex pré-frontal, participa da modulação de várias funções cognitivas, planejamento de comportamento e pensamento abstrato. Alterações na neurotransmissão dopaminérgica da via mesocortical são associadas com os déficits cognitivos, já disfunções na via dopaminérgica mesolímbica irá caracterizar os déficits motivacionais observados em pacientes com TDAH (SILVEIRA e RODRIGUES, 2021) (VIUDES e BRECAILO, 2015).

A serotonina (5-HT) é outro neurotransmissor relacionado ao TDAH, sendo ela responsável pela modulação da liberação da dopamina, influenciando os comportamentos mediados pelo neurotransmissor. O gene HTR1B é responsável por expressar receptores de serotonina, sendo que, é verificado que polimorfismos no gene poderão alterar a estrutura e expressão

de 5-HT, como consequência, contribuindo para o desenvolvimento do TDAH. Estudos associaram alterações no gene destes receptores à desatenção e à hiperatividade-impulsividade, e ao comportamento agressivo (DE SOUZA, 2021). A associação do gene ao transtorno ocorre pela alta relação da expressão do gene com os sintomas padrão do transtorno, a desatenção e a hiperatividade-impulsividade (GONÇALVES *et. al*, 2022).

A insuficiência da neurotransmissão das catecolaminas no córtex pré-frontal e amígdala resultam nos sintomas de esquecimento, impulsividade e desorganização observados no TDAH (RODRIGUES *et. al*, 2023).

4.4. DIAGNÓSTICO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o diagnóstico do TDAH pode ser realizado durante a infância, adolescência e até fase adulta. (Organização Mundial da Saúde, 2019). Segundo a 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), mesmo que não diagnosticado durante a infância, os sintomas tendem a persistir durante a adolescência em um terço dos indivíduos (Organização Mundial da Saúde, 2019). Por outro lado, segundo o DSM V, os pacientes menores de 12 anos devem apresentar pelo menos 6 sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, já para indivíduos mais velhos, é necessário que eles apresentem pelo menos 5 sintomas de cada subtipo (American Psychiatric Association, 2014).

É notório que a avaliação clínica em crianças deve ser feita através de uma entrevista clínica com os pais. Esta entrevista tem como objetivo, além de diagnosticar, explorar os possíveis problemas, história detalhada do desenvolvimento da criança, histórico escolar, entre outros (DRECHSLER *et. al*, 2020). Para avaliar o estado mental da criança é feito uma avaliação padronizada onde a exploração deve abranger pontos fortes comportamentais em vários contextos de vida, como por exemplo, escola, relacionamento com colegas, tempo de lazer. Nesta avaliação é realizado um questionário, sendo este utilizado para diagnóstico pode seguir escalas de classificação informantes como, Conners' Rating Scales, 3ª edição, 94 ou o Questionário 95 de Forças e

Dificuldades, porém o diagnóstico não se deve basear nestas classificações somente (DRECHSLER *et. al*, 2020) (RIGLIN *et. al*, 2021).

Após aplicação e verificação dos sintomas apresentados pelo paciente em pelo menos dois ambientes da vida (ex: escola; trabalho; casa), é necessário realizar a classificação de acordo com subtipo do distúrbio (DRECHSLER *et. al*, 2020). Segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico, caso paciente apresente pelo menos 5 ou 6 sintomas (dependendo da idade do paciente) de critério A1 (Desatenção) e A2 (Hiperatividade-impulsividade) nos últimos 6 meses, este indivíduo apresenta TDAH combinado (DRECHSLER R *et. al*, 2020, p. 315-335) (American Psychiatry Association., 2014).

Já para pessoas que apresentem quantidade de sintoma mínimo necessário para critério A1 nos últimos 6 meses, mas não para A2, este paciente é diagnosticado com TDAH com apresentação predominante desatenta. Finalmente, para pacientes que apresentam quantidade mínima de sintomas para critério A2 nos últimos 6 meses, mas não para A1, é classificado como TDAH com apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva (DRECHSLER R *et. al*, 2020, p. 315-335) (American Psychiatry Association., 2014).

A Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association) informa que além da classificação sobre subtipo do distúrbio, o DSM V preconiza especificação de remissão parcial e gravidade do distúrbio. Remissão parcial é quando paciente apresentou todos os critérios no passado, mas nos últimos 6 meses não foram preenchidos todos os critérios, e ainda assim, apresenta prejuízo em funcionamento acadêmico, social ou profissional (American Psychiatry Association., 2014).

Ademais, de acordo com o CID-11, o grau leve de TDAH ocorre quando algum dos sintomas apresentados causa de pequenos prejuízos funcionais ao paciente (OMS, 2019). Em casos de grau moderado de TDAH o grau de prejuízo funcional se encontra entre “leve” e “grave”. Em consequência, para grau de prejuízo grave o paciente deve apresentar muitos sintomas além do

necessário para diagnóstico ou vários sintomas particularmente graves estão presentes, ou os sintomas podem resultar em prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional (OMS, 2019).

4.5. TRATAMENTO

4.5.1. Tratamento farmacológico

Para o tratamento do TDAH geralmente são recomendadas intervenções farmacológicas combinadas com abordagens não farmacológicas, como terapias comportamentais e psicossociais. Os tratamentos farmacológicos considerados de primeira linha para tratar os sintomas de TDAH incluem metilfenidato e outros psicoestimulantes anfetamínicos, seguidos por medicamentos não-estimulantes (atomoxetina e alfa-agonistas: clonidina e guanfacina). De acordo com SANTOS *et. al* (2021, p. 422), “drogas estimulantes parecem ter um efeito protetor potencial nos resultados funcionais e comportamentais, especialmente em adolescentes com TDAH.” Além disso, a suplementação com ácidos graxos polissaturados, como ômega-3 e ômega-6, são recomendados em indivíduos com TDAH, uma vez que é verificada deficiência de ácido graxos neste perfil populacional (SANTOS *et. al*, 2021).

O metilfenidato é um fármaco estimulante do SNC, indicado como primeira escolha no tratamento de TDAH, utilizado para melhorar o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes (CHAMAKALAYIL *et. al*, 2020). No Brasil, o metilfenidato está disponível em três formulações, sendo duas de liberação prolongada (ER) e uma de liberação imediata (IR). A formulação IR necessita de várias doses durante o dia, por causa de sua rápida absorção e metabolismo. As formulações ER são consideradas, além de mais práticas, mais seguras, pois diminuem o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato, reduzindo o potencial de abuso ao mesmo tempo, em que mantém a ação terapêutica, além de precisarem de uma menor quantidade de doses durante ao dia, devido a sua ação prolongada. Ambas formulações ER disponíveis no país não têm perfis

farmacocinéticos semelhantes, sendo as curvas de concentração sérica e duração de ação diferente entre si.

O metilfenidato inibe os transportadores de dopamina (DAT) e norepinefrina (NET), reduzindo a recaptação pré-sináptica após a liberação e, conseqüentemente, o aumento das concentrações médias de neurotransmissores na fenda sináptica (STAHL, 2014). Embora seja considerado seguro e eficaz para a maioria dos pacientes, existem possíveis reações adversas que devem ser consideradas. Entre as reações mais comuns estão a perda de apetite, insônia, dor de cabeça, irritabilidade e ansiedade. Também podem ocorrer reações mais graves, como hipertensão arterial, taquicardia, convulsões e distúrbios psiquiátricos. É importante que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados quanto a esses efeitos colaterais, especialmente aqueles com histórico de problemas cardíacos ou psiquiátricos. Além disso, os profissionais de saúde devem estar cientes de possíveis interações medicamentosas que possam ocorrer, a fim de evitar complicações adicionais (GOMES, 2020).

Em 2002 foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) outro medicamento para tratamento de pacientes com TDAH, a atomoxetina, um fármaco não estimulante (GONÇALVES *et.al*, 2018). A atomoxetina é um fármaco não estimulante, também vendido com o nome comercial Strattera®. Embora o mecanismo de ação do fármaco não seja totalmente conhecido, sabe-se que por estar associado à inibição seletiva do transportador de noradrenalina a nível pré-sináptico no córtex pré-frontal, resulta no aumento da transmissão noradrenérgica, importante para a atenção, aprendizagem, memória e resposta adaptativa. Este fármaco é uma alternativa aos indivíduos com perturbação de ansiedade, tiques ou efeitos adversos graves (b, 2018). Diferente do metilfenidato, com a atomoxetina não ocorre o aumento de dopamina no núcleo estriado e accumbens, portanto, não ocorre estimulação. (DE OLIVEIRA *et. al*, 2021). Por ser metabolizada pela enzima citocromo P450 (CYP2D6), podem ser necessários ajustamentos da dose caso o paciente realizando tratamento com algum inibidor desta enzima (BICA, 2018). O início de ação e tempo de duração dos efeitos farmacológicos é similar ao do

metilfenidato e a dose média de tratamento é de 1,4 mg/kg/dia administrada uma ou duas vezes ao dia. No Brasil, a atomoxetina é o medicamento de segunda escolha, sendo o metilfenidato o de primeira escolha (SOUZA *et.al.*, 2015).

4.5.2. Tratamento não farmacológico

O TDAH deve ser tratado de forma multimodal, combinando a terapia medicamentosa com orientação aos pais e professores, e, principalmente a terapia cognitivo comportamental (DRECHSLER *et. al*, 2020).

A terapia cognitivo comportamental contribui para que o paciente redirecione a atenção, entenda o modo de como se sente e ajude a desenvolver as habilidades sociais no meio em que está inserido. Durante as sessões, o paciente desenvolve estratégias de resolução de problemas, auto monitoria, gestão de tempo, técnicas de organização, controle da raiva e agressividade, sendo estes sintomas característicos do transtorno. A TCC para pacientes com TDAH envolvem diversos estágios, sendo estes: psicoeducação, onde o paciente aprende sobre o transtorno e o modelo da TCC; a organização e planejamento, em que aprenderá a utilizar agenda diária, lista de tarefas e resolução de problemas; lidar com a distração, usando estratégias para melhorar a utilização da capacidade da atenção, que envolve criar um momento de atenção e maximizá-lo, utilizar um artifício externo para reconduzir o foco e aprender a retardar a distração; e, por último, o pensamento adaptativo, que auxiliará o indivíduo a pensar sobre os problemas de forma mais adaptativa (MONTEIRO, 2014) (VACHER *et. al*, 2022).

4.6. ADESÃO

A adesão aos tratamentos significa terapia de longo prazo dado o grau do comportamento do paciente em aderir ao tratamento farmacológico, pela adequação de rotina e tratamentos adjuvantes que são de conduta médica e/ou de um profissional da saúde habilitado (GAST e MATHES, 2019).

Entende-se por adesão, a participação ativa e voluntária do enfermo e sua contribuição ao realizar o tratamento e possíveis ajustes que possam acontecer durante o período. Adesão diz respeito a uma colaboração entre o paciente e o profissional da saúde que decidem, concomitantemente, a melhor opção terapêutica de acordo com as condições estabelecidas no momento. Vários fatores podem estar relacionados à falta de adesão aos tratamentos e dependem das características de do paciente, do transtorno em si, do tratamento farmacológico, as reações adversas, sua relação com os profissionais de saúde, entre outros.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), citada por KAMIMURA-NISHIMURA *et. al* (2019, p.2), “adesão ao tratamento é definida como a medida em que o comportamento de uma pessoa corresponde às recomendações acordadas por um médico (por exemplo, tratamento medicamentoso)”. Dito isto, a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com TDAH é significativamente importante, uma vez que os sintomas apresentados são controlados após a utilização continuada da medicação (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019). Por outro lado, pela visão de CHARACH e FERNANDEZ (2013), a realidade sobre a adesão medicamentosa para tratamento de TDAH é adversa, cerca da metade da população interrompe o tratamento com estimulantes ao fim de 3 a 5 meses de tratamento (CHARACH e FERNANDEZ, 2013).

KAMIMURA-NISHIMURA *et. al* (2019) e TREUER *et. al* (2016) concluíram que os pacientes que utilizam medicamentos de ação prolongada, como atomoxetina, apresentam maior aderência e persistência ao tratamento em comparação com pacientes que utilizam medicamentos de ação curta, como o metilfenidato (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019) (TREUER *et. al* 2016).

A baixa adesão aos tratamentos medicamentosos pode ser classificada como não intencional quando há falta de memória ou dificuldade de custeio do medicamento, ou intencional devido alguma crença ou decisão do próprio paciente. Portanto, quando relacionado com baixa adesão intencional, as

causas podem ser multifatoriais, variando desde fatores dos responsáveis/cuidadores do paciente; fatores da pessoa que apresenta o transtorno; fatores relacionados a medicação; e até fatores associados aos prestadores de serviço do sistema de saúde. (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al.* 2019).

4.6.1. Fatores relacionados a falta de adesão

4.6.1.1. Associado a familiares/responsáveis

Visto que 0,9% e 26,8% pessoas são diagnosticadas com TDAH no Brasil e em grande maioria é representado por crianças, deve-se manter atenção não somente na adesão do paciente, mas também no engajamento e ciência do responsável pela criança sobre o tema (ORTEGA e MULLER, 2020).

Quando diagnosticado e indicado tratamento durante a infância, a tomada de decisão de qualquer que seja o tipo de tratamento é realizada pelos pais e/ou responsáveis. Portanto, mesmo que os responsáveis levem em consideração a experiência da criança, caso o responsável não entenda plenamente sobre a patologia, o medicamento e como ele irá auxiliar no desenvolvimento da criança, ainda assim o indivíduo não irá iniciar e aderir ao tratamento (CHARACH e FERNANDEZ, 2013) (SAFAVI, P. et al. 2019).

Levando em consideração os efeitos adversos que as crianças podem apresentar e a desaprovação social com a utilização de drogas para tratamento de um transtorno como o TDAH, muitos pais acabam não aderindo ao tratamento medicamentoso (CHARACH e FERNANDEZ, 2013) (KAN e ASLANI, 2020). Por outro lado, CHARACH e FERNANDEZ (2013, p. 371) constatou que alguns responsáveis “preferem implementar outros métodos de tratamentos, como exercício físico, dieta, reforço escolar ou até mesmo o tratamento cognitivo-comportamental”, para evitar a possível ocorrência de efeitos adversos ao invés do tratamento medicamentoso.

É notório que uma maior compreensão sobre a patologia – principalmente quando diz respeito a figura paterna –, um diagnóstico com

testes psicológicos abrangentes e descrição detalhada sobre o tratamento – detalhando a segurança, eficácia e aceitação da droga – poderão auxiliar no engajamento dos responsáveis com o tema e conseqüentemente influenciar no tratamento medicamentoso da criança (CHARACH e FERNANDEZ, 2013) (SAFAVI, P. *et al*, 2019).

4.6.1.2. Associado ao paciente

Uma vez que durante a infância a tomada de decisão sobre adesão do tratamento é exclusivamente dos pais e/ou responsáveis, ao avançar a idade o paciente tende a apresentar maior independência e o tratamento a longo prazo torna-se um desafio (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019).

CHARACH e FERNANDEZ (2013) e MCCARTHY (2014) analisaram que na adolescência, muitas pessoas sentem-se amedrontados sobre como a sociedade irá reagir ao indivíduo com TDAH e com necessidade de tratamento medicamentoso, portanto não julgam necessário utilização do medicamento. Porém, os jovens que se sentem afastados da sociedade devido aos sintomas do transtorno, compreendem que o tratamento medicamentoso poderá ser uma solução. Finalmente, universitários creem que o medicamento irá auxiliar no seu desempenho acadêmico, portanto, se sentem dispostos a cumprir o tratamento corretamente (CHARACH e FERNANDEZ, 2013) (MCCARTHY, 2014).

4.6.1.3. Associado a medicação

Os eventos adversos apresentados após administração de medicamentos é uma causa significativa na interrupção e/ou abandono do tratamento medicamentoso para tratamento de TDAH. Dentre os sintomas que o paciente pode apresentar após início do tratamento, pode-se citar redução de peso/inapetência, aumento de comportamentos agressivos/irritabilidade, cefaleia e dores de estômago (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019).

Quando os sintomas são mais pessoais, como a insônia e a inapetência, os familiares e responsáveis pelos pacientes podem padecer a estes eventos

adversos durante meses ou anos. Por outro lado, a interrupção do tratamento medicamentoso é mais frequente quando os sintomas são mais diretos e psicológicos como cefaleia, dores de estômago, depressão, irritabilidade, entre outros (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019 (MCCARTHY 2014)).

4.6.1.4. Associado a profissionais de saúde

Além de fatores associados a medicação e a decisões do paciente e/ou familiares, a baixa adesão a medicação também pode estar relacionada aos profissionais de saúde onde essa pessoa realiza o acompanhamento terapêutico. Serviço de transporte limitado para levá-los até o local onde realizam o tratamento pode estar relacionado com baixa adesão medicamentosa (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019). No mesmo estudo foi relatado que os custos elevados da medicação para tratamento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade também estão associados a dificuldade de início e adesão ao tratamento a longo prazo (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019).

Outro ponto fundamental para adesão dos pacientes e seus responsáveis no tratamento medicamentoso para TDAH é uma boa relação e confiança com os médicos e responsáveis. Um acompanhamento por especialistas tende a corroborar para aumento da adesão ao tratamento, uma vez que estes profissionais irão realizar uma monitorização rigorosa com visitas recorrentes nos primeiros 90 dias (KAMIMURA-NISHIMURA *et. al*, 2019). O tratamento é descontinuado muitas vezes pois farmacêuticos rejeitam a dispensação do medicamento ou até médicos clínicos muitas vezes não aceitam prescrever a medicação, mesmo que o paciente já estivesse em uso. Comprometendo assim, ao tratamento a longo prazo (National Guideline Centre – UK, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise do estudo, foi possível verificar que tanto a presença do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição multifatorial, podendo até ser desenvolvida por hábitos da mãe durante a gravidez, por exemplo

Tanto os medicamentos estimulantes quanto não estimulantes apresentam considerável eficácia no manejo dos sintomas e reinserção do indivíduo a sociedade, porém, estes são medicamentos que devem ser utilizados a longo prazo. É importante enfatizar que a falta de adesão ao tratamento de TDAH pode estar relacionada a questões dos responsáveis pelo paciente, medicação, aos profissionais de saúde e/ou questões próprias do paciente.

Portanto, o conhecimento pleno da patologia, sobre a necessidade do tratamento farmacológico em conjunto com tratamento não farmacológico e apoio dos familiares/responsáveis são fundamentais para que o paciente tenha atenção, capacidade de aprendizagem, memória e resposta adaptativa.

A partir dos artigos selecionados para esta revisão bibliográfica, fica evidente que é imprescindível que os indivíduos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) realizem o tratamento farmacológico, para assim, mitigar possíveis empecilhos e dificuldades na reinserção deste indivíduo na sociedade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, C. P. *et al.* **A Neuroinflamação no transtorno de déficit de atenção hiperatividade.** Portugal: Europub Journal of Health Research, v.3., 4 ed. 2022.

ALI, A. Y. *et al.* **Elements that influence the development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children.** USA: Cureus, 2022.

American Psychiatric Association (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-2.** Porto Alegre: Artmed, 2. ed., 1968.

American Psychiatric Association (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** Porto Alegre: Artmed, 5. ed., 2014.

AYANO, Getinet; YOHANNES, Kalkidan; ABRAHA, Mebratu. **Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis.** Ethiopia: Ann Gen Psychiatry, 2020.

BRANT, Luiz C.; CARVALHO, Tales R. F. **Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade.** Brasil: [s.n], v. 16., 42 ed., 2012.

BOLLMAN, S. *et al.* **Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder.** Transl Psychiatry. 2015 Jun 23;5(6):e589. doi: 10.1038/tp.2015.79. PMID: 26101852; PMCID: PMC4490289.

CHAMAKALAYIL, S. *et al.* **Substance use disorders: Good clinical practice.** Suíça: Front Psychiatry, 2021.

CHARACH, Alice; FERNANDEZ, Rebeca. **Enhancing ADHD medication adherence: challenges and opportunities.** Toronto: Curr Psychiatry Rep., 2013.

COLONNA, Marco; BUTOVSKY, Oleg. **Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration.** USA: Annual Rev Immunol, 2017.

CORCINI-BISCAINO, L. *et al.* **Neurotransmissores.** Brasil: MoEduCitec, 2016.

DA CUNHA-BICA, Isabela. **Atomoxetina na Perturbação de Déficit de Atenção e Hiperatividade.** Portugal: [s.n], 2018.

DA SILVEIRA, Francis Moreira. **Interface cérebro e máquina: atividade neuronal no transtorno déficit de atenção e hiperatividade.** Rio de Janeiro: CPAH Science Journal of Health, v. 5, 2. ed, p. 256-268, 2022.

DE AZEREDO, Lucas Araújo. **Abordando a regulação dopaminérgica no TDAH: estudo sobre o gene do transportador de dopamina (SLC6A3/DAT1), fatores de transcrição e suas possíveis interações.** Porto Alegre, [s.n], 2014.

DE OLIVEIRA, D. C. *et al.* **Evidências sobre a eficácia e segurança no tratamento medicamentoso no transtorno de déficit da atenção com hiperatividade em adultos.** Paraná: SaBios Revista de Saúde e Biologia, 2016.

DE OLIVEIRA, L. H. D *et al.* **O potencial uso dos inibidores da proteína transportadora de dopamina no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos.** Curitiba: Brazilian Journal of Health Review, v. 4, 3. ed., 2021.

DE SOUZA, Amália Basso. **Participação do gene HTR1B no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.** Uberlândia, [s.n], 2021.

DRESCHER, Renate *et al.* **ADHD: current concepts and treatments in children and adolescents.** Suíça: Neuropediatrics, 2020.

DUNN, Geoffrey A.; NIGG, Joel T., SULLIVAN, Ellionor L. **Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder.** USA: Pharmacol Biochem Behav., 2019.

FERREIRA, Clarice C. *et al.* **TDAH na infância: Uma revisão narrativa.** Curitiba: Brazilian Journal of Health Review, v. 5, 5 ed., 2022.

GAST, Alina; MATHES, Tim. **Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews.** Germany: Systematic Reviews, 2019.

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. **Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** Australia: Lancet Psychiatry, 2022.

GONÇALVES, A. S. L. *et al.* **Aspectos genéticos e bioquímicos de HTR1B no transtorno de déficit de atenção com hiperatividade.** Brasil: Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 2, 4 ed., 2022.

GONÇALVES, D. *et al.* **Atomoxetina no tratamento da perturbação da hiperatividade - défice de atenção: Casuística de um Hospital terciário português.** Brasil: Gazeta Médica, 2018.

HOWELL, M. P. *et al.* **Impact of prenatal tobacco smoking on infant telomere length trajectory and ADHD symptoms at 18 months: a longitudinal cohort study.** USA: BMC Med., 2022.

KAMIMURA-NISHIMURA, Kelly I.; BRINKMAN William B.; FROEHLICH, Tania E. **Strategies for improving ADHD medication adherence.** USA: Curr Psychiatr., 2019.

KHAN, Muhammad U.; ASLANI, Parisa. **Exploring factors influencing medication adherence from initiation to discontinuation in parents and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder.** Australia: Clinical Pediatrics, 2020.

KIM, Yoo S.; CHOI, Juwon; YOON, Bo-Eun. **Neuron-Glia interactions in neurodevelopmental disorders cells.** Korea: Cells, 2020.

MCCARTHY, Suzanne. **Pharmacological interventions for ADHD: how do adolescent and adult patient beliefs and attitudes impact treatment adherence? Patient prefer adherence.** Ireland: Patient Prefer Adherence, 2014.

MONTEIRO, Bárbara C. **TDAH: Proposal for clinical treatment for children and teenagers through cognitive-behavioral therapy.** Rio de Janeiro: Unisalle, Revista Saúde e Desenvolvimento Humano, 2014.

MOURÃO-FIALHO-BUGALHO, Paulo. **Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição.** Portugal: [s.n], 2013.

NAAIJEN, J. *et al.* **Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism.** Netherlands: Transl Psychiatry, 2017.

National Guideline Centre (UK). **Evidence reviews for adherence to treatment (pharmacological and non-pharmacological): Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management:** London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.

O'NEILL, S. *et al.* **Preschool predictors of ADHD symptoms and impairment during childhood and adolescence.** USA: Curr Psychiatry Rep., 2017.

ORTEGA, Francisco; MULLER, Manuela R. **Global Mental Health and Pharmacology: The Case of Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in Brazil.** Rio de Janeiro: Front Sociol, 2020.

POSNER, Jonathan; POLANCZYK, Guilherme V.; SONUGA-BARKE, Edmund. **Attention-deficit hyperactivity disorder**. USA: Lancet, 2020.

RODRIGUES, A. R. A. *et al.* **Alterações anatômicas e funcionais do cérebro de pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**. [S.l.]. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. v. 5., 4. ed., 2023.

SAFAVI, Parvin; SABERZADEH, Mehrdad; TEHRANI, Afsaneh M. **Factors associated with treatment adherence in children with attention deficit hyperactivity disorder**. Iran: Indian J Psychol Med., 2019.

SANTOS, G. M. *et al.* **A review of Cochrane reviews on pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder**. [S.l.]: Dementia & Neuropsychologia, 2021.

SAYAL, K. *et al.* **ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision**. [S.l.]: Lancet Psychiatry, 2017.

SEARS, Sheila M; HEWETT, Sandra J. **Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance**. USA: Exp Biol Med (Maywood), 2021.

SILVEIRA, Francis Moreira da; RODRIGUES, Fabiano de Abreu. **Interface cérebro e máquina: Atividade neuronal no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**. [S.l.], Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação, 2021.

SOUZA, Patricia M.; FERREIRA, Felipe; CRUZ, Cátia B. **Uso racional de medicamentos na pediatria: doenças na infância** Brasília: Universidade de Brasília, 2015.

SPERA, V. *et al.* **Substance use disorder in adult-attention deficit hyperactive disorder patients: Patterns of use and related clinical features.** Pisa: Int J Environ Res Public Health, 2020.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4. ed., 2014.

TREUER, T. *et al.* **Factors affecting treatment adherence to atomoxetine in ADHD: a systematic review.** [S.l.]: Neuropsychiatr Dis Treat., 2016.

VACHER, C. *et al.* **Efficacy of cognitive behavioral therapy on aggressive behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder and emotion dysregulation: study protocol of a randomized controlled trial.** France: Trials, 2022.

VIUDES, Drielly Rodrigues; BRECAILO, Marcela Komechen. **Nutrição no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).** Santa Fé do Sul: Revista Funec Científica - Nutrição, v. 2, 3. ed., 2015.

WOLRAICH, M. L. *et al.* **Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents.** [S.l.]: Pediatrics, 2019.

World Health Organization. **ICD-11 Application programming interface (API).** Genebra: OMS, 2021.

YADAV, S. K. *et al.* **Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder.** [S.l.]: Transl Psychiatry, 2021.