Instituto de Psiquiatria – IPUB
Programa de Pós-graduação em Psiquiatria Clínica e Saúde Mental – PROPSAM
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Avaliação do perfil de impulsividade nos pais biológicos de pacientes com TDAH

TIAGO FERNANDO FIGUEIREDO SANTOS

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Paulo Eduardo Luiz de Mattos

Professor associado da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Coordenador do Grupo de Estudos do Déficit de Atenção – GEDA, pertencente ao Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

RIO DE JANEIRO
Maio/2018

Instituto de Psiquiatria – IPUB
Programa de Pós-graduação em Psiquiatria Clínica e Saúde Mental – PROPSAM
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Avaliação do perfil de impulsividade nos pais biológicos de pacientes com TDAH

TIAGO FERNANDO FIGUEIREDO SANTOS

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria.

Aprovada por:

_____
Paulo Eduardo Luiz de Mattos – Presidente da Banca
Doutor em Psiquiatria, Psicanálise e Saúde Mental. Professor adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

_____
Bruno Palazzo Nazar
Doutor em Psiquiatria Clínica pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ)

_____
Heloísa Helena Alves Brasil
Doutora em Medicina pela EPM/UNIFESP

RIO DE JANEIRO
Maio/2018

Figueiredo, Tiago.
(Análise do Perfil de Impulsividade nos pais biológicos de pacientes com TDAH) / Tiago Figueiredo. Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Psiquiatria, 2018.
(CXXII), (123)p.
Bibliografia: p. (39-43)
Orientador: Paulo Eduardo Luiz de Mattos
Dissertação de Mestrado
Universidade Federal do Rio de Janeiro, IPUB.
1. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade 2. Impulsividade 3. Perfil parental 4. Endofenótipo 5. Perfil de Impulsividade
I. Análise do Perfil de Impulsividade dos pais biológicos de pacientes com TDAH
II. Dissertação de Mestrado

“Sou o que se chama de pessoa impulsiva. Como descrever? Acho que assim: vem-me uma ideia ou um sentimento e eu, em vez de refletir sobre o que me veio, ajo quase que imediatamente. O resultado tem sido meio a meio: às vezes acontece que agi sob uma intuição dessas que não falham, às vezes erro completamente, o que prova que não se trata de intuição, mas de simples infantilidade. Trata-se de saber se devo prosseguir nos meus impulsos. E até que ponto posso controlá-los. [...]Deverei continuar a acertar e a errar, aceitando os resultados resignadamente? Ou devo lutar e tornar-me uma pessoa mais adulta? E também tenho medo de tornar-me adulta demais: eu perderia um dos prazeres do que é um jogo infantil, do que tantas vezes é uma alegria pura. Vou pensar no assunto. E certamente o resultado ainda virá sob a forma de um impulso. Não sou maduro bastante ainda. Ou nunca serei”

O impulso – Clarice Lispector

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os meus pacientes que venham a se beneficiar do aprofundamento dos meus conhecimentos acerca do comportamento impulsivo. Que eu possa contribuir com a redução dos equívocos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Fernando e Ariluce, e aos meus irmãos, Diêgo e Hugo, pelo apoio incondicional em todas as jornadas da minha formação como médico psiquiatra e por serem as melhores pessoas para se compartilhar uma vitória.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Luiz Eduardo de Mattos, por aceitar ser meu orientador e ajudar a tornar realidade os meus planos acadêmicos. Agradeço por todo carinho e dedicação quanto à vivência da arte de ser espelho para mim quanto orientando. Também, à Daniel Segenreich, por ter me aberto portas do mundo acadêmico.

Agradeço à Profa. Dra. Gabriela Martins Bezerra de Menezes por aceitar ser a leitora deste trabalho. Aos Profs. Dra. Heloísa Helena Alves Brasil e Dr. Bruno Palazzo Nazar por aceitarem participar da Banca Avaliadora como forma de contribuição para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Agradeço a toda a equipe do Centro de Neuropsicologia Aplicada (CNA), em especial à Dra. Dídia Fortes, Pilar Erthal e Tiago Bortolini. Muito obrigado por todos os ensinamentos compartilhados e por me proporcionarem a sensação prazerosa do trabalho em equipe.

Agradeço a Marcelo Costa pela parceria e apoio profissional.

Agradeço a Claudio Franco por compartilhar de cada etapa da construção deste trabalho. Aos meus amigos, pela torcida e por compreenderem as ausências físicas que a dedicação exige.

A Deus, pela minha sabedoria.

RESUMO

Introdução: A impulsividade tem sido considerada um aspecto central de diversos transtornos psiquiátricos e possui um forte componente genético. No Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) a impulsividade se constitui em um sintoma central da doença e, na apresentação do adulto, ganha ainda maior importância devido à maior proeminência nessa idade e os diversos desfechos negativos relacionados à mesma. **Objetivo**: Este estudo teve como objetivo principal analisar os níveis de impulsividade autorrelatados em amostra de pais biológicos de crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH. Para realização de análise mais fidedigna, a amostra foi dividida em grupos de acordo com a presença do TDAH nos pais. Os indivíduos foram agrupados em três subgrupos: indivíduos com sintomatologia atual que atendia aos critérios diagnósticos para o TDAH segundo o DSM-5, incluindo os de "início tardio" (presença de sintomas atuais, porém sem sintomas pretéritos) – grupo I, indivíduos com história pregressa de TDAH , porém sem sintomatologia atual suficiente para o diagnóstico do TDAH (TDAH em remissão) – grupo II - e sujeitos sem sintomatologia atual ou pregressa de TDAH (controles) – grupo III. **Métodos**: Comparamos os níveis de impulsividade de 155 pais de crianças com TDAH, de acordo com seu status diagnóstico. Os níveis de impulsividade foram mensurados com a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) e analisados através de análises unidirecionais de variância (ANOVAs), com testes *pos-hoc* de Scheffe. **Resultados**: O grupo ADHD apresentou os maiores níveis de impulsividade em relação a todos os outros grupos, com um perfil de deficiência de controle inibitório. Os controles e o grupo com TDAH remitido não revelaram diferenças significativas quanto aos níveis de impulsividade. O TDAH com início tardio apresentou um perfil de impulsividade semelhante ao do grupo TDAH. **Conclusões**: a impulsividade tendeu a remitir paralelamente aos sintomas de TDAH e a persistir nos que apresentam a forma residual do TDAH adulto. Apenas a dimensão atencional apresentou-se comprometida; a impulsividade motora e o deficit de planejamento não se revelaram comprometidos.

ABSTRACT

Background: Impulsivity has been considered to be a primary aspect of many psychiatric disorders and has a strong genetic component. Impulsivity in Adult Attention Deficit/Hyperactivity-Impulsivity Disorder (ADHD) has become a focus of interest more recently because of its suggested prominence in this age. **Objective:** This study aimed to investigate self-reported impulsivity levels in a sample of biological parents of ADHD offspring, according to their ADHD status (non-ADHD [controls], remitted, non-remitted and late-onset). **Methods:** We compared the impulsivity levels of 155 parents of ADHD children, according to their diagnostic status. Impulsivity levels were measured with the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) and analyzed through one-way analyses of variance (ANOVAs), with Scheffe *post hoc* tests. **Results:** The ADHD group presented the highest levels of impulsivity compared to all other groups, with an inhibitory control deficiency profile. The remitted ADHD and control groups showed no significant differences in impulsivity levels. Late-onset adult ADHD presented an impulsivity profile similar to that of the ADHD group. **Conclusions:** Impulsivity tended to remit alongside ADHD symptoms in remitters and to persist in those presenting with the residual form of adult ADHD. Only the attentional dimension was impaired; motor and planning dimension were normal.

SUMÁRIO

ANÁLISE DO PERFIL DE IMPULSIVIDADE DE PAIS BIOLÓGICOS DE PACIENTES PORTADORES DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Introdução..... 12

Histórico da Impulsividade..... 13

Avaliação Clínica da Impulsividade..... 14

Avaliação Psicométrica da Impulsividade..... 14

Avaliação Neuropsicológica da Impulsividade..... 16

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) 17

A impulsividade no TDAH..... 18

Perfil Parental de Pacientes Portadores do TDAH..... 19

Objetivos e Justificativa 22

Artigo: Avaliação do Perfil de Impulsividade de Pais Biológicos de Pacientes com TDAH

..... 23

Conclusões da Tese…….....37

Referências Bibliográficas……..... 38

APÊNDICE A: PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

Artigo I: Transcultural adaptation to Portuguese of the Mind Excessively Wandering Scale (MEWS) for evaluation of thought activity..... 44

Artigo II: Pituitary Hyperplasia in a Female Patient with a Severe Childhood Abuse History..... 53

Artigo III: Manic episode following a Chikungunya Virus infection in a bipolar patient previously stabilized with valproic acid. 61

APÊNDICE B: CAPÍTULOS DE LIVROS

Capítulo I: Avaliação Neuropsicológica Infantil..... 68

Capítulo II: Psicoestimulantes na prática clínica : Aspectos teóricos e práticos.....81

Capítulo III: Psicoestimulantes.....97

ANÁLISE DO PERFIL DE IMPULSIVIDADE DE PAIS BIOLÓGICOS DE PACIENTES PORTADORES DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

1. INTRODUÇÃO

Não existe consenso a respeito da definição de impulsividade. O inventário de personalidade da quinta edição do Manual Estatístico e Diagnóstico (DSM-5) inclui a irresponsabilidade, impulsividade e distratibilidade como facetas da desinibição (Krueger RF et al., 2012).

O termo "impulsividade" possui origem francesa e faz referência a comportamentos, tomadas de decisão, desejos ou apetite que saem do controle do indivíduo. A análise etimológica da impulsividade em dicionários psiquiátricos (Hinslie L et al. 1940) caracteriza a impulsividade como um construto heterogêneo que envolve o comportamento marcado por atitudes mal planejadas, com tomadas de decisão precipitadas e sem análise consciente prévia das possíveis consequências do ato.

A impulsividade não necessariamente é patológica, apresentando-se como uma função primária adaptativa e assume caráter espectral. A partir deste entendimento, estudiosos propuseram a existência da impulsividade *funcional*. Este conceito vê a impulsividade como uma função adaptativa, que desencadeia ações caracterizadas por pouco planejamento prévio presentes principalmente em situações que exigem tomadas de decisões rápidas, sem porém trazer consequências nocivas ao indivíduo (Dickman SJ, 1990).

A impulsividade tem se tornado importante objetivo de estudo, uma vez que caracteriza comportamentos desviantes presentes em vários transtornos psiquiátricos prevalentes (Enticott PG et al., 2006): Transtorno de Atenção / Hiperatividade – TDAH (Faraone SV et al., 2015), transtornos disruptivos (Dougherty DM et al., 2000), transtorno do humor bipolar (Swann AC et al., 2001), transtornos de personalidade (Mulder RT et al., 1999). A impulsividade também é aspecto importante no suicídio (Corruble E et al., 1999) e na agressividade (Barratt ES et al., 1999).

Na prática clínica, níveis elevados de impulsividade aparecem fortemente relacionados com a tomada rápida de decisões, "respostas sem pensar". Porém, não é coerente entendê-la como uma expressão fenotípica única e constante. Observa-se uma variabilidade importante nos comportamentos regidos pela impulsividade. A perda do controle se apresenta como um fenômeno psicopatológico diferente nos diversos transtornos que incluem a impulsividade. Ou seja, os fenômenos impulsivos se expressam de forma distinta no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, quando comparado com outros transtornos, tais como os transtornos de personalidade e dependências comportamentais (jogo patológico, por exemplo) (Whiteside SP et al., 2001).

2. HISTÓRICO DA IMPULSIVIDADE

As primeiras descrições do fenômeno impulsivo datam da Grécia Antiga e se entrelaçavam com as descrições filosóficas e psicológicas da vontade. Nesta época, o conceito da vontade foi desenvolvido a partir da combinação conceitual entre impulso, instinto, tendência, desejo, objeto e inclinação. Aristóteles propunha que as alterações de excesso do apetite caracterizavam ações que sugeriam a perda do controle na tomada de decisão racional. Durante o século XIX, vários transtornos da vontade foram denominados "estados impulsivos" (Berrios GE, 1995). A partir da construção da teoria volitiva, pioneiros da psiquiatria moderna criaram termos de referência à impulsividade: Pinel (1809) – *manie sans* delire; Esquirol (1838): *monomanie instinctive*; Dagonet (1870): *folie impulsive*. No final do século XIX, Clouston definiu o impulso patológico como a perda da capacidade de controle por zonas cerebrais superiores ou como decorrente do excesso de energia em outras zonas cerebrais. Sugeriu então que o descontrole dos impulsos estaria desvinculado de alterações da vontade (Fernández BP e Bravo AP, 2003).

Apesar de fenômenos impulsivos terem sido descritos inicialmente no século XIX, o conceito da impulsividade foi mais bem descrito no século XX. Houve a tentativa de integração de vários conceitos primitivos formulados por vários autores que se destacam no estudo da impulsividade: em 1938, Murray definiu a impulsividade como uma tendência a respostas rápidas, sem reflexão prévia capaz de provocar desvios comportamentais ao indivíduo (Murray H, 1938).

Os fenômenos volitivos foram estudados por Karl Jaspers em 1943 e o conceito de ato impulsivo foi determinado a partir do entendimento de todo ato que não puder ser inibido. Porém, esta definição não estabelece diferenças entre impulso, instinto e ato voluntário: *"...o impulso primário, sem conteúdo e sem direção, o instinto natural que tende inconscientemente a um fim e o ato de vontade que produz representações conscientes de finalidade, com conhecimento dos meios e das consequências"* (Jaspers K. 1973).

Em 1979, Nobre de Melo dividiu o processo decisório em quatro fases: *A fase da intenção ou propósito* (tendências básicas, impulsos, desejos e temores inconscientes com capacidade de influência inicial); A *fase de deliberação* (o sujeito faz a apreciação das consequências de cada ação); A *fase de decisão* propriamente dita (marca o início da ação) e a *fase de execução* (processo dinâmico de um conjunto de ações que são combinadas para atingir o objetivo proposto) (Nobre de Melo AL, 1979).

Em 1983, Eysenck construiu a primeira escala para tentar mensurar a impulsividade, porém como parte da extroversão (Eysenck HJ, 1983). Ainda no mesmo ano, Barrat e Patton

conceituaram a impulsividade como o ato sem reflexões adequadas, a fim de atingir objetivos rápidos, no entanto com implicações de maiores riscos (Barratt ES e Patton JH, 1983).

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA IMPULSIVIDADE

Apesar de a impulsividade ser um construto multifacetado, há uma expressão fenotípica comum a todos os subtipos comportamentais da impulsividade: a desinibição comportamental. Esta alteração é mais bem entendida como a incapacidade do indivíduo em inibir uma ação, resultado entre o desequilíbrio entre as forças propulsoras e inibidoras da ação (Schachar TJ et al., 2005).

Componentes afetivos como a ansiedade, a tristeza e o medo exercem força inibitória na execução da ação, assim como as funções cognitivas superiores como a atenção, a memória e a inteligência, principalmente na fase de planejamento. Além disso, a influência de fatores socioculturais e morais são peças importantes para contrapor os impulsos primários próprios da espécie humana (Kirby KN e Finch JC, 2010).

A avaliação clínica pretende estabelecer a diferença entre o padrão de impulsividade normal e patológica, baseando-se em informações que remetam ao comprometimento funcional e social provocado pelo comportamento impulsivo, assim como identificar a incidência de comorbidades. Outro modo de avaliação da impulsividade se baseia em ferramentas padronizadas como escalas e testes neuropsicológicos.

A avaliação clínica no campo da pesquisa pode ser realizada através de entrevistas semi-estruturadas. No caso da impulsividade relacionada ao TDAH, o Self-Report Scale (ASRS) se constitui numa ferramenta para validar os sintomas referidos pelo próprio paciente. Biederman J et al. (2008) realizaram estudo para avaliar a concordância entre o autorrelato e o resultados de testes neuropsicológicos quanto às queixas relacionadas à déficits executivos em pacientes com TDAH. O estudo concluiu que os questionários comportamentais (escalas psicométricas) não podem ser utilizados de forma substitutiva, visto a discrepância entre o autorrelato e os resultados obtidos em testes.

4. AVALIAÇÃO PSICOMÉTRICA DA IMPULSIVIDADE

A importância de se avaliar clinicamente a impulsividade nos comportamentos patológicos (hiperatividade, comportamento antissocial, abuso de substâncias psicoativas, etc), traduziu-se no desenvolvimento de ferramentas de avaliação e mensuração da impulsividade. O desenvolvimento destas ferramentas embasou-se em autorrelatos, relatos de parentes e/ou professores e avaliação comportamental observacional (Carrilo-de-la-Peña MT et al., 1993). De

uma maneira geral, as escalas foram projetadas para medir tendências de comportamentos de longa data (ou seja, um traço comportamental). São menos adequadas para utilização em avaliações em períodos curtos de tempo (estado comportamental) (Kertzman S et al., 2006).

Em 1984, foi elaborada por Eysenck e cols. a escala que se destinava a avaliar impulsividade: *Eysenck Impusiveness Scale*. É constituída por 54 itens de respostas diretas ("sim" ou "não") e autoaplicável. Pode ser analisada em três dimensões: impulsividade (tomadas de decisões precipitadas, sem planejamentos), comportamento de risco ou ousadia (em inglês: "venturesomeness", referindo-se à realização de tarefas que envolvem riscos conscientes) e empatia, que envolve a ideia do quanto a empatia (se colocar no lugar do outro) refrearia ou não os comportamentos que envolvem maiores riscos (Eysenck SBG et al., 1985). Apresenta versões para crianças e adolescentes (Zaparniuk J e Taylor S, 1997), ainda não validadas para o português.

A escala de impulsividade de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale – BIS*) foi desenvolvida por Ernest Barratt em 1959 (Barratt ES, 1959). Atualmente, a escala está na sua décima primeira versão e compreende 30 itens de auto respostas (Patton et al., 1995). Este instrumento se constitui no instrumento de avaliação da impulsividade mais comumente utilizado na prática clínica e na pesquisa. A sua ampla utilização em pesquisa contribuiu para que a estruturação da escala influenciasse na forma como a impulsividade passou a ser entendida e conceitualizada, em particular enfatizando que não se trata de um construto unidimensional (Standford SM et al., 2009).

Em 1985, Barratt propôs que a impulsividade seria constituída por três dimensões: impulsividade cognitiva ou atencional, impulsividade motora e capacidade de planejamento. A impulsividade cognitiva ou atencional envolve a tomada precipitada de *decisões*; a impulsividade motora abrange as *ações* sem pensar; e a capacidade de planejamento se refere à falta de estruturação de *planos futuros*, com comportamentos focados em retornos imediatos (Barratt ES, 1985). Apesar de a maioria dos autores concordarem que a impulsividade é um constructo multidimensional, uma grande parte dos estudos analisa a impulsividade quantitativamente de maneira absoluta (escore total da escala BIS). Há uma tendência atual em se estudar a pontuação das subescalas, na tentativa de se relacionar um subtipo impulsivo predominante à transtornos específicos nos quais a impulsividade faz parte do quadro clínico.

A partir de diversos estudos definiu-se o ponto de corte da escala. Em última revisão, considera-se o escore total maior ou acima de 72 como a referência de um indivíduo com elevados níveis de impulsividade. Já o escore total entre 52 e 71 é considerado como dentro dos limites normais de impulsividade. Escores abaixo de 52 podem estar presentes em indivíduos

que possuem um extremo autocontrole (Knyazev GG e Slobodskaya HR, 2006) ou naqueles indivíduos que não preencheram honestamente ou corretamente o questionário (Helfritz LE et al., 2006).

Em 2010, Maloy-Diniz et al. realizaram a tradução e adaptação transcultural da BIS para aplicação em adultos brasileiros. Os resultados das análises quantitativas indicaram que a versão final do instrumento é satisfatória. Além disso, a análise de variáveis demográficas como gênero, nível educacional e região geográfica não demonstrou tamanho de efeito satisfatório a ser considerado quando aplicada a escala para avaliar os níveis de impulsividade na população brasileira (Maloy-Diniz et al. 2015).

5. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DA IMPULSIVIDADE

Sendo a impulsividade multifacetada, existem diferentes testes neuropsicológicos de avaliação da impulsividade.

O comportamento impulsivo compreende dois subtipos de processos mentais: O *controle inibitório* envolve a habilidade de controlar e selecionar a resposta quando existem outros estímulos competitivos durante a realização da ação (Lezak MD, 2004); Já a *dificuldade de planejamento* remete à incapacidade de analisar as informações previamente que serão necessárias na realização da tarefa (Caswell AJ et al., 2015). Juntamente com a capacidade de seleção, percepção, atenção e memória operacional, o controle inibitório e a capacidade de planejamento constituem as chamadas funções executivas.

A capacidade de planejamento exige a construção de objetivos menores para alcançar o objetivo final. Esta função executiva proporciona a elaboração da ação sem ser necessário executá-la, assim como permite a previsão de possíveis consequências desta ação. A capacidade de planejamento permite ainda o monitoramento de quão próximo ou distante se está de alcançar o objetivo final (Krikorian R et al., 1994).

A avaliação neuropsicológica da capacidade de planejamento é feita pelos testes das torres (Torre de Hanói, Torre de Londres, etc.) e pela Figura Complexa de Rey-Osterrieth. De modo geral, esses testes exigem que o avaliado mova discos ou bolas ao redor de pinos, rearranjando os objetos obedecendo a regras. Na Figura Complexa de Rey-Osterrieth, o indivíduo deve eleger uma estratégia de memorização para, em seguida, reproduzir o maior número de detalhes possível. Esses modelos de planejamento, em ambas as tarefas, exigem que o sujeito avaliado crie um planejamento sequencial para alcançar o objetivo final com bom desempenho (Lezak MD, 2004).

O processo de seleção das informações que serão úteis à realização da tarefa e inibição daquelas que não são relevantes define o chamado controle inibitório (Klimkeit EI et al., 2005). Dentre os principais testes neuropsicológicos utilizados para avaliar o controle inibitório estão: *Continuous Performance Task* (CPT), *Go/ No Go*, *Stop Task*, o teste de Stroop e o teste de orientação espacial. De uma maneira geral, todos esses testes endereçam medidas de controle inibitório. O *Iowa Gambling Task* (IGT) é um teste que mede a tomada de decisão *relacionada à recompensa*, exigindo a regulação emocional do comportamento frente a ganhos e perdas financeiras. Neste teste, os indivíduos que apresentam níveis elevados de impulsividade apresentam predominância de escolhas mais arriscadas/desvantajosas (Malloy-Diniz LF et al., 2007).

6. TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

O primeiro artigo científico do que hoje é conhecido como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) foi publicado em 1902 por George Still. No manuscrito, foram descritas 43 crianças que apresentavam problemas com a atenção sustentada e com o "controle moral", caracterizado como desvios comportamentais (Still GF, 1902).

O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes (Wilens TE e Spencer TJ, 2010). A prevalência do TDAH varia de acordo com a faixa etária avaliada e com os critérios diagnósticos considerados. Polanczyk et al. (2007), em um estudo metanalítico, estimou a prevalência mundial do TDAH em torno de 5,3% em crianças e adolescentes e 2,5% na idade adulta. Estima-se que até 70% das crianças diagnosticadas com TDAH mantenham a sintomatologia ainda na vida adulta. O restante pode apresentar remissão espontânea total ou parcial dos sintomas (Barkley et al. 2002). Este transtorno que apresenta elevada herdabilidade (em torno de 70-80%); pacientes com pais ou irmãos com TDAH apresentam cinco a dez vezes mais chance de apresentar o transtorno (Biederman J et al., 1992). Em relação ao gênero, análises de amostras populacionais infanto-juvenis estimam maior prevalência no gênero masculino, em torno de 3:1, quando comparada ao gênero feminino (Biederman et al., 2002)

A expressão fenotípica (sintomatologia) também varia com a faixa etária, bem como os níveis de comprometimento, que são diretamente proporcionais aos fatores ambientais. Os sintomas característicos da doença são desatenção, hiperatividade e impulsividade.

O TDAH está descrito no Manual Estatístico e Diagnóstico, em sua quinta edição (DSM-5) e na décima edição da Classificação Internacional de Doenças pela Organização Mundial de Saúde (CID-10). O primeiro o classifica como Transtorno de Déficit de Atenção e

Hiperatividade, pertencendo aos Transtornos do Neurodesenvolvimento. Já a CID-10 o descreve com o nome de Transtorno Hipercinético. O DSM-5 descreve nove sintomas relativos à desatenção e nove relativos à hiperatividade/impulsividade. Apenas três destes últimos referem-se diretamente à impulsividade e, exclusivamente, impulsividade motora. A impulsividade no TDAH está relacionada com comportamentos externalizantes (Grizanko N et al., 2010), com dificuldades de interação com pares (Gadow KD et al., 2000) e em dificuldades acadêmicas (Merrell C e Tymms PB, 2001).

O DSM-5 indica que o diagnóstico de TDAH deva ser estabelecido quando a criança ou o adolescente atenda, pelo menos, a seis critérios da série de desatenção e/ou seis critérios da série de hiperatividade. No caso de adultos, o número exigido como ponto de corte passa a ser cinco. Os sintomas devem ter início na infância, tendo surgido antes dos 12 anos. Importante ressaltar que o diagnóstico exige a presença dos sintomas em mais de um contexto da vida do indivíduo e que sejam suficientes para causar comprometimento funcional. Outro transtorno que possa justificar os sintomas apresentados deve ser excluído.

A quinta edição do DSM modificou a classificação em subtipos ("combinado", "predominantemente desatento" e "predominantemente hiperativo/impulsivo") para uma classificação de acordo com a *apresentação clínica atual*, uma vez que os antigos subtipos não possuem estabilidade no tempo, dentre outros motivos.

7. A IMPULSIVIDADE NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

A impulsividade tem se tornado um dos principais objetos de estudo no TDAH por ser considerado um sintoma nuclear da doença e estar implicada em diversos desfechos negativos. Wender et al. (2001) propuseram inicialmente que a *impulsividade emocional* seria um dos sintomas centrais do TDAH em adultos. Outros atores, como Barkley (2010) e Beauchaine (2010), sugeriram que a impulsividade fosse um fator subjacente aos transtornos externalizantes (TDAH e Transtorno Desafiante de Oposição), presente na infância e que persistiriam de forma heterotípica na idade adulta (Beauchaine et al., 2010). Barkley sugere que a persistência da impulsividade na idade adulta se associa a comprometimento no funcionamento social, nas atividades domésticas e comunitárias, nas relações matrimoniais e no planejamento financeiro (Barkley RA e Fischer M, 2010). Outros achados correlacionam os elevados níveis de impulsividade do TDAH com maior risco de desenvolvimento de outros transtornos, tais como abuso de substâncias (Verdejo-Garcia A et al., 2008) e jogo patológico (Grall-Bronnec M et al., 2011). Além disso, a impulsividade está diretamente relacionada com o aumento da

criminalidade no Transtornos de Conduta (Retz W et al., 2004) e a elevados índices de acidentes de trânsito (Barkley RA et al., 2002).

O comitê da Associação Americana de Psiquiatria (APA) responsável pelo DSM-5 considerou acrescentar quatro novos sintomas de impulsividade aos critérios diagnósticos do DSM-IV: agir sem pensar; impaciência; desconforto ao realizar atividades lentas e dificuldade em resistir à tentações. Porém, por falta de dados clínicos suficientes que embasassem a sua validação, esses critérios não foram incorporados com as outras modificações (redução da idade de início para 7 anos e permissão do diagnóstico de autismo em comorbidade) (Bolat GU et al., 2016). Poucos estudos posteriores analisaram a sensibilidade e especificidade desses critérios no diagnóstico do TDAH (Ghanizadeh A, 2013).

8. PERFIL PARENTAL DE PACIENTES PORTADORES DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Com o aprofundamento sobre os conhecimentos do TDAH na década de 50, o perfil dos pais biológicos de crianças portadoras de TDAH se tornou motivo de estudos. Desvios comportamentais apresentados pelas crianças com TDAH influenciam diretamente o comportamento dos pais e, por outro lado, o perfil parental influencia no curso e na gravidade dos sintomas expressos pela criança (Sheffield MA et al., 2002). As características comportamentais dos pais de crianças com TDAH exercem influência na expressão fenotípica da criança, mesmo não exercendo ação direta na etiologia do TDAH (Barkley RA, 1990).

Em um estudo que tentou correlacionar o perfil de sintomas parental com subtipo de TDAH apresentado pelos filhos observou-se que a disciplina inconsistente materna está mais associada ao subtipo combinado, enquanto que o menor envolvimento afetivo paterno (negligência) está relacionado com sintomas de desatenção e hiperatividade, independente do subtipo (Ellis B e Nigg J, 2009). Por outro lado, o subtipo combinado e hiperativo está relacionado com níveis elevados de estresse materno, por estar diretamente relacionado com maior demanda de cuidado e controle (Weinberger KA et al., 2015).

A análise de relatos de mães de crianças com TDAH sugerem predominância de atitude controladora e com déficit em reforços positivos. Quando comparados com pais de crianças sem TDAH, pais de portadores constroem ambientes com menos limites e parecem menos responsivos à sintomatologia expressada pela criança, quando comparados aos controles (Modesto-Lowe et al., 2008).

Análises comparativas envolvendo grupos de pais biológicos de crianças com TDAH e controles evidenciaram que a prevalência de transtornos psiquiátricos é maior nos pais das

crianças com TDAH (Morrison JR e Stewart M, 1971). Já em 1986, Alberts-Corush et. al. sugeriram que a prevalência de TDAH em pais biológicos de pacientes portadores do mesmo transtorno seria em torno de 15-20% em mães e 20-30% em pais. Pais que apresentam maiores níveis de desatenção e impulsividade experimentam maior dificuldade de manejo das crianças com TDAH e na aprendizagem de novas estratégias de manejo dos sintomas em ambiente domiciliar (Harvey E et al., 2003). Além do próprio TDAH, outros transtornos psiquiátricos apresentam elevada prevalência em pais, como presença de condutas antissociais (25-28%), uso abusivo de álcool (14-25%) e transtornos do aprendizado (Cantwell DP, 1972). A prevalência e a gravidade dos transtornos psiquiátricos que acometem os pais de portadores de TDAH sofrem influência de vários fatores: idade dos pais, nível educacional, condição socioeconômica e gravidade do TDAH na prole (Murphy RK e Barkley RA, 1994).

O estilo de manejo parental também tem sido objeto de estudo. Um manejo considerado adequado envolve uma resposta emocional flexível adaptada à variabilidade de emoções expressas pela criança, ocorrendo de modo consistente (Schneider RK e Rothbaum F, 1993). A presença de níveis elevados de impulsividade nos pais provoca dificuldade no controle da expressão de emoções negativas durante o desenvolvimento da criança. A impulsividade também gera comportamento parental mais permissivo. A busca por ganhos em curto prazo interfere na tomada de decisão dos pais com maiores níveis de impulsividade. Acredita-se que este padrão de comportamento exerça ação deletéria no desenvolvimento da tomada de decisão dos filhos portadores de TDAH. Além disso, o nível elevado de impulsividade nos pais está relacionado com pior funcionamento social das crianças, com práticas mal adaptativas que interferem na interação das crianças com pares (Griggs MS e Mikami AY, 2011).

As crianças com TDAH, principalmente aquelas com subtipo hiperativo/impulsivo, possuem um estilo parental mais permissivo, que promove autonomia excessiva. É comum resultar em um comportamento com níveis de organização deficitários e comprometimento na aceitação de limites. O estilo parental permissivo pode ser manifestar como níveis variáveis de abandono ou negligência, resultando num padrão de ansioso de cuidados (Finzi-Dottan R et al., 2006).

Harvey et al. (2003) observaram que níveis elevados de impulsividade paterna estavam associados com habilidades de manejo mais frágil. Esta tendência se mostrou constante a despeito do treinamento de habilidades com os pais. Apesar de correlacionar elevados níveis de impulsividade com o comportamento parental, não houve avaliação quantitativa da impulsividade.

Em 2003, Harvey et al. analisaram, pela primeira vez, a influência direta de sintomas de desatenção e impulsividade de pais no cuidado de crianças com TDAH. O estudo mostrou que a desatenção está associada à maior frequência de discussão entre os pais e a criança. As mães desatentas apresentavam maior frequencia de comandos repetitivos e os pais expressavam maior negligência nos cuidados. Em relação à impulsividade, foi evidenciada menor consistência nos cuidados apenas em relação aos pais (Harvey E et al., 2003). Outro estudo realizado em 2007 numa pequena amostra comunitária analisou a influência de sintomas de TDAH presentes nas mães de crianças com transtorno. Em relação à impulsividade, foi observada uma associação positiva com disciplina inconsistente e hiperreatividade, bem como comprometimento no envolvimento afetivo e na prática de reforço positivo (Chen M e Johnston C, 2007).

Concluindo, é de grande interesse investigar a presença de impulsividade em pais de portadores de TDAH.

OBJETIVO

O objetivo principal deste trabalho foi analisar os níveis e o perfil de impulsividade de pais biológicos de uma amostra de crianças portadoras do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade – TDAH.

Além disso, objetivou-se investigar a presença da impulsividade como possível endofenótipo do TDAH em parentes de primeiro-grau de portadores da doença.

JUSTIFICATIVA

Embora existam alguns estudos investigando impulsividade em pais de portadores de TDAH, existem grandes limitações metodológicas que comprometem o entendimento dos resultados. Em primeiro lugar, não há estudos que avaliem impulsividade de modo quantitativo. Segundo, não há estudos onde a impulsividade é investigada levando-se em consideração o status diagnóstico dos pais. Por último, são raros os estudos onde o diagnóstico de TDAH, tanto na prole quanto nos pais, é realizado utilizando-se entrevista semiestruturada, que é considerada como padrão-ouro.

O primeiro artigo desta Dissertação, intitulado **"Avaliação do Perfil de Impulsividade de Pais Biológicos de Pacientes com TDAH "** apresenta o estudo que procurou investigar o objetivo principal.

Na segunda parte da Dissertação, estão anexados outros artigos produzidos durante o período de mestrado, em particular aqueles correlacionados com o tema da dissertação, bem como capítulos de livros.

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE IMPULSIVIDADE EM PAIS BIOLÓGICOS DE PACIENTES COM TDAH.

Tiago Figueiredo[a,b], MD; Dídia Fortes[a,b], MD; Pilar Erthal[b]; Tiago Bortolini[b,c]; Daniel Segenreich[a], PhD; Leandro Malloy-Diniz[d], PhD; Paulo Mattos[a,b], PhD

a- Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ b- Instituto D'or de Ensino e Pesquisa, Rio de Janeiro-RJ c – Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro- RJ d – Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG.

Running Head: Impulsivity profile of biological parents of ADHD offspring

Introdução

A impulsividade tem sido definida como ações mal planejadas que levam a comportamentos mal pensados que são incongruentes com a capacidade intelectual do indivíduo[1]. A impulsividade pode ser considerada como um dos pontos centrais da natureza humana; visto que o comportamento impulsivo confere caráter protetor e adaptativo em situações que são exigidas respostas rápidas para evitação de risco ou no aproveitamento de oportunidades para crescimento pessoal[2]. Níveis elevados de impulsividade são observados em diversos transtornos psiquiátricos e podem estar relacionados com sintomas expressos pelo indivíduo portador. O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o transtorno do humor bipolar e o transtorno do uso de substâncias se apresentam como os principais transtornos psiquiátricos com elevados níveis de impulsividade[3].

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento que é caracterizado por níveis de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que causam comprometimento ao indivíduo[4]. A prevalência mundial estimada do TDAH é 5,3% em crianças e adolescentes e 2,5% na faixa etária adulta[5]. É o transtorno psiquiátrico mais comum na infância e, cerca de 60% dos indivíduos afetados persistem com sintomatologia na vida adulta[6]. O TDAH apresenta elevados níveis de impulsividade, de acordo com o DSM[7]. Dentre os 18 critérios diagnósticos atuais, apenas três destes critérios são endereçados a avaliar a impulsividade. Além disso, os três itens referem-se ao subtipo de *impulsividade motora*; os dois inventários de impulsividade mais comumente utilizados na prática clínica (*Barratt Impulsiveness Scale* – BIS-11 e a *Impulsive Behaviour Scale* – UPPS avaliam a impulsividade através de subdimensões diferentes[8,9]. Em crianças, a impulsividade está relacionada com dificuldade de interação com pares (habilidades sociais deficitárias), dificuldades de conversação, influenciadas pela dificuldade de esperar. O comportamento impulsivo também está relacionado com problemas de relacionamento com pares, principalmente no período da adolescência[10]. Na vida adulta, a impulsividade está associada com diversas consequências negativas: desemprego, conflitos interpessoais, acidentes de trânsito e criminalidade[11]. Além disso, estudos têm sugerido que, embora a impulsividade não esteja diretamente relacionada com a agressividade, exerce influência na capacidade de tolerância[12].

Em relação a variabilidade de expressão fenotípica da impulsividade, Malloy-Diniz et al. (2007), em estudo anterior, encontrou que a apresentação do TDAH no adulto apresenta

níveis elevados de impulsividade em todas as subdimensões (motora, atencional e capacidade de planejamento), tanto em autorrelato quanto em medidas neuropsicológicas[13].

Há diversas evidências quanto à influência genética da impulsividade[2]. A partir disso, há evidências em que parentes de primeiro grau de indivíduos portadores de alguns transtornos psiquiátricos apresentam níveis aumentados de impulsividade, quando comparados à familiares de controles. Por exemplo, Bora et al. (2009) mostrou que parentes de primeiro grau de pacientes portadores de transtorno do humor bipolar apresentam pior padrão de resposta inibitória, quando comparados com os controles[14]. No TDAH, os resultados atuais são controversos. Pauli-Pottt et al. (2014) encontraram padrão de resposta deficitária em pré-escolares com história familiar positiva para o TDAH em relação à espera por recompensa, quando comparado com pares sem parentes afetados[15]. Resultados diferentes foram apresentados por Pironti et al. (2016), que não registrou níveis de impulsividade aumentados em parentes de primeiro grau de indivíduos portadores do TDAH[16]. Ao que sabemos, ainda não há estudos explorando especificamente os níveis de impulsividade em pais biológicos de pacientes diagnosticados com TDAH.

É sabido que pais biológicos de crianças diagnosticadas com TDAH representam população com maior prevalência do TDAH[17]. Em estudo pioneiro, Albert-Corusch et al. (1986) reportou a prevalência de TDAH em mães entre 15-20% e 20-30% em pais biológicos de crianças portadoras[18]. Em relação à impulsividade, acompanhando os demais sintomas da doença, também apresenta elevada herdabilidade genética. Desta maneira, é plausível esperar níveis elevados de impulsividade nos pais biológicos de crianças portadoras do TDAH.

O termo “endofenótipo” se refere à expressão “intermediária” do genótipo que caracteriza a etiologia da doença; no entanto, a expressão fenotípica (apresentação clínica) dos sintomas pode ou não atender aos critérios diagnósticos que determina a presença da doença. Esta variabilidade permite que familiares compartilhem de um mesmo gene, sem necessariamente manifestar sintomas suficientes para a determinação do transtorno[19]. O entendimento do conceito de endofenótipo também permite compreender que a constituição genética destes indivíduos com expressão “parcial” é menos complexa, quando comparados com a constituição genética dos indivíduos portadores da doença. Estudos recentes, como o de Kunts et al. (2010), defendem a separação de apresentações do TDAH de acordo com a intensidade do déficit relacionado à desatenção e à hiperatividade/impulsividade (caráter dimensional)[20]. Estes dois eixos de sintomas parecem não compartilhar a mesma base de genes,

e quanto aos sintomas relacionados, podem apresentar níveis distintos de expressão clínica. A heterogeneidade fenotípica é uma das características que regem o TDAH. Esta heterogeneidade de apresentação clínica pode ser explicada pela variabilidade de expressão genética (expressão dimensional). De acordo com esta teoria, o TDAH apresenta grande complexidade e grande variabilidade quanto à intensidade e características de apresentação fenotípica[21,22].

Como exposto acima, os resultados de estudos acerca da dos níveis de impulsividade em pais biológicos de crianças portadoras do TDAH que não são portadores da doença (efeito endofenótipo) são conflitantes. A partir desta hipótese, o objetivo principal deste estudo foi avaliar os níveis de impulsividade (autorrelatada) em pais biológicos de crianças e adolescentes portadores do TDAH.

Metodologia

O estudo envolveu amostra de pais biológicos de crianças e adolescentes com idade entre 7 e 18 anos portadoras do TDAH que foram acompanhadas no ambulatório do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). O presente estudo é parte de um grande estudo de famílias; a metodologia detalhada pode ser consultada em Segenreich et al. (2015)[23]. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Um total de 180 adultos (pais biológicos de 90 crianças e adolescentes com TDAH) foram convidados a participar do estudo; no entanto, 155 (86,1%) participaram de todo o processo necessário para a análise dos dados e cumpriram todos os protocolos do estudo: extensa avaliação clínica e realização de avaliação neuropsicológica de todos os membros da família. O diagnóstico do TDAH foi realizado a partir do cumprimento dos critérios do DSM-5 e foi utilizada entrevista semi-estruturada (K-SADS adaptado para os adultos). A *Barratt Impulsiviness Scale* – BIS-11 (30 itens de autorresposta) foi o instrumento eleito para avaliação dos níveis de impulsividade na amostra de pais biológicos.

Os indivíduos avaliados foram inicialmente divididos em três grupos: a) Grupo I: indivíduos que atendem aos critérios do DSM-5 para o diagnóstico de TDAH; b) Grupo II: indivíduos que atendiam aos critérios pretéritos, porém sem sintomatologia atual compatível com o diagnóstico do TDAH (TDAH em remissão); c) Grupo III: indivíduos sem

sintomatologia pretérita ou atual compatível com o diagnóstico do TDAH (controles). Para a realização desta análise baseada na presença ou não do diagnóstico do TDAH, optamos em agregar os indivíduos que apresentavam sintomatologia atual, porém não pretérita compatível com o TDAH ("TDAH de início tardio"), justificado pelo pequeno tamanho da amostra (n=09).

Trinta e seis indivíduos foram alocados no grupo I, 21 no grupo II e 98 no grupo III. A prevalência de TDAH na amostra foi 17,4%: 13 pais e 14 mães atendiam aos critérios diagnóstico do TDAH, de acordo com o DSM-5. Além disso, após separação da amostra por grupos, os indivíduos que foram diagnosticados com TDAH foram analisados de acordo com a predominância de sintomas apresentados (subtipos desatento, hiperativo ou combinado).

A análise estatística foi realizada através da utilização do *SPSS IBM Version 23.0*. Para análise dos níveis de impulsividade entre os grupos, foi realizada análise multivariada (*one-way* MANOVA), seguida de análises univariadas (ANOVAs) para explorar o efeito das variáveis independentes (VI) sobre cada variável dependente (VD). Os grupos foram definidos como as variáveis independentes e os escores da BIS-11 (atenção, atividade motora e capacidade de planejamento) como as variáveis dependentes. Os níveis de significância foram considerados quando $p < .05$ na MANOVA, e *Scheffé post hoc* foi usado para considerar a significância na ANOVAs. Todos os testes foram bicaudais.

Resultados

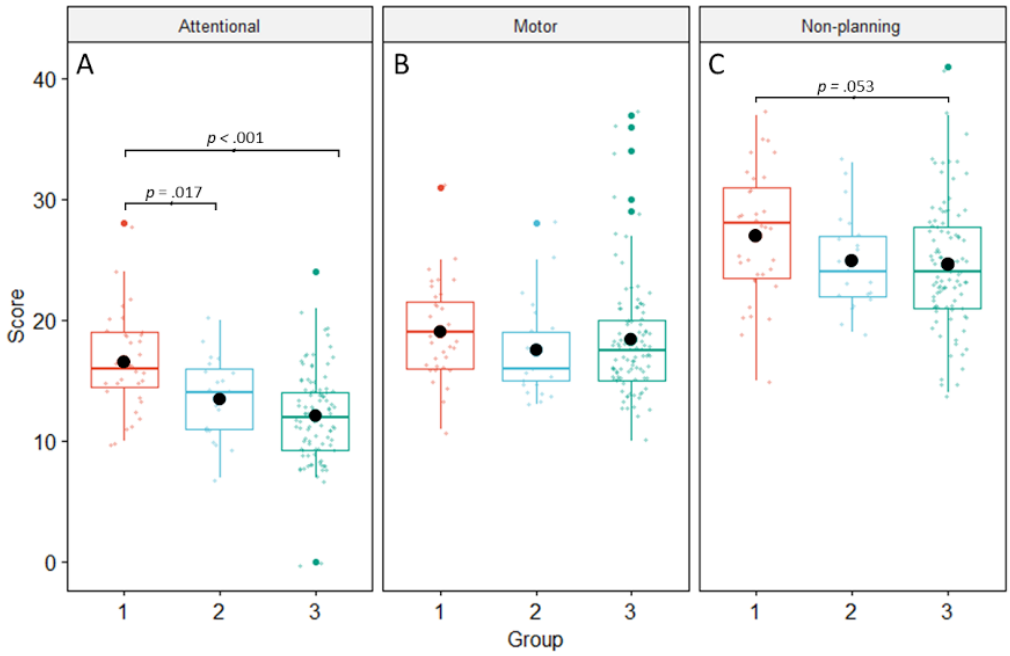
Entre os pais com diagnóstico de TDAH (grupo I), 7 indivíduos foram classificados com apresentação predominantemente desatenta, 20 com apresentação hiperativa e 9 combinada. Análise da sintomatologia pretérita (infância) revelou que 9 indivíduos foram classificados como predominantemente hiperativo, 7 predominantemente desatento e 11 combinada. Entre os indivíduos com o TDAH em remissão (apenas sintomatologia pretérita) – grupo II, 14 foram classificados como predominantemente desatento, 3 predominantemente hiperativo e 4 combinado (Tabela 1)

Tabela 1. Prevalência de apresentação do TDAH (pais biológicos)

	Pretérito	**Atual**
Grupo I (TDAH) (n=36)	Desatento = 07 (25,9%) Hiperativo = 09 (33,3%) Combinado = 11 (40,7%)	Desatento = 07 (19,4%) Hiperativo = 20 (55,5%) Combinado = 09 (25%)
Grupo II (TDAH em remissão) (n=21)	Desatento = 14 (66,6%) Hiperativo = 03 (14,2%) Combinado = 04 (19%)	-

Estatística descritiva e correlações bivariadas das variáveis dependentes são mostradas na Figura 1. Os resultados da avaliação dos pressupostos de normalidade (*K-S test* não apresentou estatísticas significativas para cada medida e nível), homogeneidade de variância - matrizes de covariância (*Box's M test*, p = .15), linearidade e multicolinearidade (VIFs <1,34) foram satisfatórios. Considerando-se tamanhos de amostra desiguais entre os grupos, relatamos a estatística de rastreamento de *Pillai's Trace statistic* (Tabachnick & Fidell, 2012). Uma MANOVA unidirecional revelou um efeito principal multivariado significante para GRUPO, (Pillai's Trace = .21 F (6, 300) = 5.88, p <. 001, η^2 = .11, poder observado [para α = .05] =. 99). Dada a importância do teste geral, realizamos testes F univariados para cada VD para explorar ainda mais o efeito multivariado. Os testes univariados indicaram diferenças significativas entre os grupos para o BIS-AT [F (2,151) = 18,36; p <0,001, η2 = 0,20, poder observado [para α = 0,05] = 0,99], bem como diferenças marginalmente significativas no BIS-PLA [F (2,151) = 3,03; p = 0,051; η2 = 0,04, potência observada [para α = 0,05] = 0,58) e nenhuma diferença para o BIS-MOT (F (2,151) = 0,78; p = 0,459; η2 = 0,01, potência observada [para α = 0,05] = 0,18). Análises *post hoc* do efeito no BIS-AT, usando o critério *post hoc* de Scheffé para significância, indicaram que o GRUPO 1 pontuou mais alto que o GRUPO 2 (diferença média = 2,99, IC 95% [0,43-5,55], p = 0,017) e GRUPO 3 (diferença média = 4,46, IC 95% [2,64 - 6,23], p <0,001) (Fig. 1A). Análises *post hoc* para o BIS-PLA indicaram um escore marginalmente significativo para o GRUPO 1 comparado ao GRUPO 3 (diferença média = 2,38, IC95% [-0,0 - 4,78], p = 0,053) (Fig. 1B).

Figura 1 - Os sub-escores da BIS-11 para cada grupo. (A). *Box-plots* e pontos de dados para cada grupo no *subscore* de atenção da BIS-11. Os pontos pretos representam as médias do grupo. (B) *Box-plots* e pontos de dados para cada grupo no *subscore* da BIS-11. Os pontos pretos representam as médias do grupo. (C) *Box-plots* e pontos de dados para cada grupo na capacidade de planejamento avaliada pela BIS-11. Os pontos pretos representam médias de grupo. Os parênteses e *p*-valores indicam diferenças estatisticamente significantes usando o critério *post-hoc* de *Scheffé* para significância após ANOVA univariada. Grupo 1: sujeitos com TDAH; Grupo 2: TDAH em remissão; Grupo 3: controles.



Os níveis de impulsividade apresentaram padrão decrescente entre os grupos, com diferença significativa quanto aos escores totais da impulsividade (escore global da BIS-11) entre os grupos I e III.

Quanto à análise das subdimensões da BIS-11, a partir da realização das *one-way* ANOVAs, nós registramos diferença estatística significativa apenas no escore atencional quando comparados os grupos I e II e os grupos I e III. Comparações entre as outras subdimensões (atividade motora e capacidade de planejamento) não revelaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2).

Tabela 2 - Correlação de ordem zero e estatística descritiva para cada *subscore* da BIS-11 no grupo da amostra analisada.

TDAH (*N* = 36)

Variáveis	1	2	3	4
1 BIS-11 (Impulsividade Atencional)		.36*	.42*	.71**
2 BIS-11 (impulsividade Motora)			.61**	.81**
3 BIS -11 (Capacidade de Planejamento)				.88**
4 BIS TOTAL				
M	16,51	19,06	26,97	62,51
SD	3,92	3,88	5,24	10,55

TDAH em remissão (*N* = 21)

Variáveis	1	2	3	4
1 - BIS-11 (Impulsividade Atencional)		-.10	.46*	.67**
2 - BIS-11 (impulsividade Motora)			-.07	.48*
3 - BIS -11 (Capacidade de Planejamento)				.74**
4 - BIS TOTAL				
M	13,52	17,52	24,86	55,91
SD	3,34	4,02	3,97	7,08

Controles (*N* = 98)

Variáveis	1	2	3	4
1 - BIS-11 (Impulsividade Atencional)		.16	.12	.70**
2 - BIS-11 (impulsividade Motora)			.48**	.30**
3 - BIS -11 (Capacidade de Planejamento)				.34**
4 - BIS TOTAL				

M	12,05	18,36	24,59	53,05
SD	3,76	4,75	5,02	12,20

*Nota: * p < .05 ** p < .001 (bicaldal)*

Discussão

O resultado primário do estudo revelou que os níveis de impulsividade nos pais biológicos de crianças com TDAH apresentou caráter dimensional de apresentação, acompanhando a presença ou não do TDAH. Ou seja, apenas os pais portadores do TDAH apresentaram níveis elevados de impulsividade. Na amostra analisada, a prevalência do TDAH foi congruente com outros estudos que analisaram a prevalência do TDAH em pais biológicos de crianças portadoras do TDAH[12]. Porém, diferente do nosso estudo, poucos estudos utilizaram entrevista semi-estruturada para avaliação dos pais, sendo esta considerada padrão-ouro de avaliação em pesquisa.

Há ainda um debate sobre o perfil clínico do TDAH em adultos, sabe-se que neste grupo a doença é ainda mais heterogêneas do que em crianças e adolescentes. Os pais com TDAH (Grupo I) apresentaram níveis mais elevados de impulsividade em comparação com todos os outros grupos, como esperado. Nesse grupo, houve predomínio de indivíduos classificados como subtipo hiperativo; esse achado foi um resultado inesperado, mas, no entanto, consistente com um estudo recente (Adler et al., 2016). Até recentemente, um declínio nos níveis de hiperatividade e impulsividade ao longo dos anos era considerado um resultado esperado. No entanto, um achado recente sobre as trajetórias das dimensões do TDAH em adultos mostrou que a impulsividade pode realmente persistir até a idade adulta e até mesmo aumentar em um subgrupo de pacientes adultos[24]. Dois estudos abordaram a relevância da impulsividade e do TDAH na vida adulta: Chamberlain et al. investigaram uma amostra de pacientes que apresentavam frequência de jogos por mais de 5 vezes durante um ano, e um total de 20,3% dos pacientes apresentaram sintomas compatíveis com TDAH em nível clínico. Observou-se correlação significativa entre as três subescalas nos sintomas do BIS e TDAH[25]. Agnew-Blais et al. compararam adultos com TDAH com seus parentes e um grupo controle. Altos níveis de impulsividade (medidos pela BIS-11 e sensibilidade ao castigo e sensibilidade ao questionário de recompensa - SPSRQ) foram observados no grupo com TDAH, mas não nos outros dois grupos[26].

Impulsividade no Grupo I contrastou com os pais com TDAH remitidos (Grupo II), que mostraram níveis de impulsividade mais próximos aos controles (Grupo III). Esse resultado sugere que a impulsividade tem um curso paralelo a outros sintomas de TDAH à medida que os indivíduos amadurecem e não atendem mais aos critérios diagnósticos. Kim et al. (2017) encontraram resultados semelhantes usando uma metodologia diferente[27].

O grupo que apresentou remissão do TDAH (grupo II) apresentou sintomatologia pretérita com predomínio de sintomas de desatenção. Não está claro se há maior probabilidade de remissão desse grupo na idade adulta e este desenho de estudo não permite investigar esse aspecto. Embora alguns outros estudos tenham investigado o curso de acordo com os subtipos de TDAH (por exemplo, Larsson et al., 2011)[28], este estudo utilizou uma metodologia diferente (com instrumentos padrão-ouro para diagnóstico), dificultando a comparação dos resultados. Nossos resultados diferiram daqueles de Srebnicki et al. (2012), que encontraram maiores taxas de remissão na apresentação combinada pretérita[29].

Análises prévias sugeriram que o risco de persistência do TDAH está relacionado à gravidade dos sintomas na infância[30,31], e poucos estudos investigaram a impulsividade como um constructo independente. Nossos resultados indicam um perfil de impulsividade com maior comprometimento da dimensão da atenção, de acordo com os sub-escores da BIS-11. Outras dimensões da impulsividade não revelaram diferenças significativas. Esse achado contrasta com os resultados anteriores de um estudo, Malloy-Diniz et al. (2007), e traz uma questão importante em foco: os itens de impulsividade do DSM-5 abordam apenas a impulsividade motora e nenhum outro domínio da impulsividade. De fato, muito debate ocorreu antes da publicação do DSM-5 sobre quantos itens de impulsividade deveriam ser incluídos nesta última edição[32].

O TDAH de início tardio – "*late-onset-ADHD*" - (subamostra do Grupo I) foi recentemente descrito em um grupo de adultos que apresentavam o quadro clínico de TDAH, mas sem histórico pretérito sugestivo de TDAH durante a infância[33]. Embora esse diagnóstico permaneça controverso, alguns autores sugerem a existência de duas síndromes que apresentam trajetórias distintas de desenvolvimento (forma adulta de TDAH [não remitente] versus TDAH adulto de início tardio)[34]. A impulsividade já foi associada à forma adulta do TDAH. Não encontramos diferenças entre o TDAH de início tardio e o TDAH não remetido, embora tenha havido uma tendência a níveis elevados de impulsividade no primeiro; os indivíduos com perfil de ADHD de início tardio também apresentaram sintomas de hiperatividade-impulsividade mais altos em comparação com os grupos remitidos e de controle, mas não com níveis mais

altos de desatenção. No entanto, esse tamanho de grupo é uma limitação importante para se tirar conclusões sobre esses indivíduos.

Nossos resultados também apoiam a ideia de que a impulsividade (medida com a BIS-11) está associada aos sintomas de TDAH (conforme medido por entrevistas clínicas). Adultos com TDAH persistente apresentaram níveis mais elevados de impulsividade em comparação com adultos com apenas uma história de TDAH durante a infância. Adultos que apresentaram remissão do TDAH apresentaram quase os mesmos níveis de impulsividade que o grupo controle. Os resultados aqui descritos estão de acordo com Pironti et al. (2016), e eles não suportam a ideia de que o comportamento impulsivo é superexpresso em parentes não afetados de crianças com TDAH. Como a impulsividade é um fenótipo heterogêneo, estudos futuros devem abordar a hipótese do endofenótipo de impulsividade compartilhada em TDAH/familiares, avaliando tanto os parentes afetados quanto os não afetados.

Existem algumas limitações inerentes ao nosso estudo. Primeiro, é um estudo transversal; portanto, podemos apenas sugerir que a impulsividade se assemelha à remissão de outros sintomas que caracterizam o TDAH, e estudos prospectivos são necessários para corroborar essa hipótese. Como os sintomas anteriores de TDAH foram coletados retrospectivamente em uma entrevista semi-estruturada (K-SADS), o viés de memória potencial (na forma de supervalorização ou negligência) deve ser levado em consideração, porque não incluímos informações colaterais. No entanto, as comparações entre autorrelatos e relatórios colaterais não fornecem diferenças significativas[35]. Como a impulsividade de um inventário de autorrelato não espelha necessariamente os achados dos testes neuropsicológicos[8], outros estudos devem ser realizados para avaliar o comportamento impulsivo dos familiares de crianças com TDAH.

Referências

1 MOELLER, F. G. et al. **Psychiatry aspects of impulsivity**. American Journal of Psychiatry, 2001; 158: 1783-93.

2 BEVILACQUA, L., GOLDMAN, D. **Genetics of impulsive behavior**. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences, 2013; 368: 20120380.

3 STANGER, C. et al. **Delay discounting predicts adolescent substance abuse treatment outcome.** Experts Clinical Psychopharmacology, 2012; 20: 205–12.

[4] AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)**. 2013. Washington, D.C.

[5] POLANCZYK G. et al. **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis**. American Journal of Psychiatry, 2007; 164: 942- 948.

6 KESSLER, R. C. et al. **The World Health Organization Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS): a short population**. Psychological Medicine, 2005; 35: 245–56.

7 BARKLEY, R. A. **Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD**. Psychology Bulletins, 1997; 121: 65–94.

[8] MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Normative data of the Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS-11) for Brazilian adults**. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2015; 37: 245–248.

[9] SEDYIAMA, C. et al. **Factor Analysis of the Brazilian version of UPPS Impulsive Behavior Scale.** Frontiers of Psychology, 2017. 8: 622.

10 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition – Text Revision (DSM-IV-TR);** Washington DC: 2000.

11 NIGG, J. T. **Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes**. Clinical Psychology Reviews, 2013. 33: 215–28.

12 SPENCER, T.J., BIEDERMAN, J., MICK, E. **Attention deficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology.** Ambulatory Pediatrics, 2007; 7: 73–81.

13 MALLOY-DINIZ L.F. et al. **Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness.** Journal of International Neuropsychology Society, 2007; 13: 693-8.

14 BORA, E., YUCEL, M., PANTELIS, C. **Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta- analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives**. Journal of Affective Disorders, 2009; 113: 1-20.

15 PAULI-POTT, U. et al. **On the link between attention deficit/hyperactivity disorder and obesity: do comorbid oppositional defiant and conduct disorder matter?** European Child and Adolescent Psychiatry, 2014; 23:531– 537.

16 PIRONTI, V. et al. **Temporal reproduction and its neuroanatomical correlates in adults with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives**. Psychological Medicine, 2016; 46: 2561-69.

17 STARCK, M., GRÜNWALD, J., SCHLARB, A. A. **Occurrence of ADHD in parents of ADHD children in a clinical sample**. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2016; 12: 581 – 588.

[18] ALBERTS-CORUSH, J., FIRESTONE, P., GOODMAN, J. T. **Attention and Impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children**. American Journal of Orthopsychiatry, 1986; 56: 413 - 426.

[19] ALMASY, L., BLANGERO, J. **Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design.** American Journal of Medicine Genetics, 2001; 105: 42–44.

[20] KUNTSI, J. et al. **Separation of Cognitive Impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder into 2 familial factors**. Achieves of General Psychiatry, 2010; 67: 1159-67.

[21] CASTELLANOS, F. X., TANNOCK, R. **Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes.** Nature Reviews Neuroscience, 2002; 3:617–628.

[22] DOYLE, A. E. et al. **Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes**. Biological Psychiatry, 2005; 57:1324–1335

[23] SEGENREICH, D. et al. **Multilevel analyses of ADHD, anxiety and depression symptoms aggregation in families**. European Child and Adolescent Psychiatry, 2015; 24: 525-36.

24 KARAM, R. G. et al. **Trajectories of Attention- deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults.** Acta Psychiatrica Scandinavica, 2017; 136: 210– 219.

[25] CHAMBERLAIN, S. R. et al. **ADHD symptoms in non-treatment seeking young adults: relationships in other forms of impulsivity**. CNS Spectrums, 2017; 22: 22–30.

26 PIRONTI, V. et al. **Temporal reproduction and its neuroanatomical correlates in adults with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives**. Psychological Medicine, 2016; 46: 2561-69.

[27] KIM K. M. et al. **Psychopathogical, Temperamental, and characteristic factor in adults with remaining childhood attention-deficit hyperactivity symptoms**. International Journal of Psychiatry Clinical Practice, 2017; 7:1-6.

[28] LARSSON H. et al. **Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology**. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2011; 52: 954-63.

[29] SREBINICK, T., KOLAKOWSKI, A., WOLANCZYK. **Adolescent Outcome of Child ADHD in Primary Care Setting: Stability of Diagnosis**. Journal of Attention Disorders, 2012; 17: 655-659.

[30] LARA, C. et al. **Childhood predictors of adult ADHD: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative**. Biological Psychiatry, 2009; 65: 46-54

[31] CHERKASOVA, M. et al. **Developmental Course of Attention Deficit Hyperactivity Disorders and predictors**. Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2013; 22:47-54.

[32] ÜNSEL BOLAT, G. et al. **Validity of proposed DSM-5 ADHD impulsivity symptoms in children.** European Child and Adolescent Psychiatry, 2016; 25: 1121-32.

[33] AGNEW-BLAIS, J. et al. **Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood**. JAMA Psychiatry, 2016; 73: 713.

[34] CAYE, A., ROCHA, T. B. M., ANSELMI, L. **Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories from childhood to young Adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome.** JAMA Psychiatry, 2016; 73: 705-12.

[35] BREDA, V. et al. **Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample**. Australian New Zealand Psychiatry, 2016; 50: 557 – 65.

CONCLUSÕES DA TESE

A partir das análises realizadas no artigo “Análise do Perfil de Impulsividade de Pais Biológicos de Pacientes com TDAH”, podemos concluir que:

- A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na amostra parental analisada, foi semelhante à encontrada em outros estudos (17,4%);
- Os níveis de impulsividade nos pais que não eram portadores de TDAH foram semelhantes aos controles, ou seja, não demonstraram níveis elevados de impulsividade;
- Indivíduos que atendiam aos critérios de TDAH pretérito (TDAH em remissão) revelaram níveis de impulsividade semelhante aos controles. Assim, a impulsividade parece acompanhar os outros sintomas da série quanto à remissão;
- A maioria dos sujeitos com TDAH pretérito que remitiram a doença apresentavam o subtipo desatento;
- Os sujeitos que apresentaram níveis de impulsividade elevados (TDAH persistentes) revelaram predominância da impulsividade “atencional” (controle inibitório);
- Como perspectiva futura, os níveis de impulsividade do TDAH de início na vida adulta (“*late-onset ADHD”)* deve ser analisado em amostra populacional mais representativa, na tentativa de analisar o perfil de impulsividade destes indivíduos frente aos sujeitos com início do transtorno na infância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS-CORUSH, J., FIRESTONE, P., GOODMAN, J. T. **Attention and Impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children**. American Journal of Orthopsychiatry, 1986; 56(3): 413-426

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)**, 2000, (4th ed., Vol. 1.) Arlington, VA: American Psychiatry Association

BARKLEY, R. A. **Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment.** 1990. New York: Guilford Press

BARKLEY, R. A. et al. **Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. Knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning.** Journal of the International Neuropsychological Society, 2002; 8(5): 655–672

BARKLEY, R. A., FISCHER, M. **The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults**. Journal American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2010; 49(5):503–513

BARRATT, E. S. **Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency**. Perceptual and Motor Skills, 1959; 9: 191–198

BARRATT, E. S. **Impulsiveness subtraits: Arousal and information processing**. In J. T. Spence & C. E. Izard (Eds.), Motivation, emotion and personality, 1985 (pp. 137–146). North Holland: Elsevier Science Publishers

BARRATT, E. S. et al. **Impulsive and premeditated aggression: A factor analysis of self-reported acts**. Psychiatry Research, 1999; 86:163–173

BARRATT, E. S., PATTON, J. H. **Impulsivity: cognitive, behavioral, and psychophysiological correlates**. Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety,1983; p. 77-116

BEAUCHAINE, T. P., HINSHAW, S. P., PANG, K. L. **Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder and early-onset conduct disorder: biological, environmental, and developmental mechanisms**. Clinical Psychology: Science and Practice, 2010; 17:327–336

BERRIOS, G. E. The will and its disorders. **The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the 19th century**. Cambridge: Cambridge University Press, 1995; p. 351-64

BIEDERMAN, J. et al. **Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples.** Archives General Psychiatry, 1992; 49: 728–738

BIEDERMAN, J. et al. **Discordance between psychometric testing and Questionnaire-Based definitions of Executive Functions deficits in individuals with ADHD**. Journal of Attentional Disorders, 2008; 12: 92-102

ÜNSEL BOLAT, G. et al. **Validity of proposed DSM-5 ADHD impulsivity symptoms in children**. European Child and Adolescent Psychiatry, 2016; 25(10): 1121-1132

CANTWELL, D. P. **Psychiatry illness in the families of hyperactive children**. Archives of General Psychiatry, 1972; 27: 414-427

CARRILO-DE-LA-PEÑA, M. T., OTERO, J. M., ROMERO, E. **Comparison among various methods of assessment of impulsiveness**. Perceptual and Motor Skills, 1993; 77: 567-575

CASWELL, A. J. et al. **Further Evidence of the heterogeneous nature of impulsivity**. Personality and Individual Differences, 2015. 76: 68-74.

CHEN, M., JOHNSTON, C. **Maternal Inattention and Impulsivity and Parenting Behaviors**. Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology. 2007. 36: 455-468.

CORRUBLE, E., DAMY, C., GUELFI, J. D. **Impulsivity: A relevant dimension in depression regarding suicide attempts?** Journal of Affective Disorders, 1999; 53:211–215

DICKMAN, S. J. **Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates.** Journal of Personality and Social Psychology, 1990; 58: 95-102

DOUGHERTY, D. M. et al. **A comparison between adults with conduct disorder and normal control subjects on a Continuous Performance Test: Differences in impulsive response characteristics.** The Psychological Record, 2000; 50:203–219

ELLIS, B., NIGG, J. **Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder: new findings suggest partial specificity of effects**. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2009; 48: 146-154

ENTICOTT, P. G., OGLOFF, J. R. P., BRADSHAW, J. L. **Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-report impulsivity.** Personality and individual differences, 2006; 41: 285-294

EYSENCK, H. J. **A biometrical-genetical analysis of impulsive and sensation-seeking behavior.** Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety. Erlbaum: Hillsdale, 1983; p. 1-27.

EYSENCK, S. B. G. et al. **Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults**. Personality and Individual Differences, 1985; 5: 613-619.

FARAONE, S. V. et al. **Attention-deficit/hyperactivity disorder**. Nature Reviews and Disorders Primer, 2015; 1: 15020

FERNÁNDEZ, B. P., BRAVO, A.P. **Impulsivity: historical and conceptual review**. Actas Españolas de Psiquiatría, 2003; 31: 220-230

FINZI-DOTTAN, R., MANOR, I., TYANO, S. **ADHD, Temperament, and Parental Style as predictors of child's Attachment Patterns**. Child Psychiatry & Human Development, 2006; 37: 103-114

GADOW, K. D. et al. **Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms subtypes in Ukranian schoolchildren.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000; 39: 1520-1527

GHANIZADEH, A. **Agreement between diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, and the proposed DSM-V attention deficit hyperactivity disorder diagnostic criteria: an exploratory study**. Comprehensive Psychiatry, 2013; 54(1):7–10

GRALL-BRONNEC, M. et al. **Attention deficit hyperactivity disorder among pathological and at-risk gamblers seeking treatment: a hidden disorder**. European Addiction Research, 2011; 17: 231–240

GRIGGS, M. S., MIKAMI, A. Y. **The role of maternal and child ADHD symptoms in shaping interpersonal relationships**. Journal of Abnormal Child Psychology, 2011; 39:437-449

GRIZENKO, N., PACI, M., JOOBER, R. **Is the inattentive subtype of ADHD different from the combined/hyperactive subtype?** Journal of Attention Disorders, 2010; 13: 649–657

HARVEY, E. et al. **Parenting of children with attention-defecit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of parental ADHD symptomatology**. Journal of Attentional Disorders, 2003; 7:31-42

HELFRITZ, L. E. et al. **Usefulness of self-report instruments in assessing men accused of domestic violence**. The Psychological Record, 2006; 56:171–180

HINSLIE, L., SHATZKY, J. **Psychiatry dictionary.** New York: Oxford University Press, 1940

JASPERS, K. **Psicopatologia Geral. Atheneu**, 1973. Vol.1

KERTZMAN, S. et al. **Computerized Neuropsychological Examination of Impulsiveness: A Selective Review**. The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, 2006; 43: 74-80

KIRBY, K. N., FINCH, J. C. **The hierarchical structure of self-reported impulsivity. Personality and Individual Differences**, 2010; 48: 704-13

KLIMKEIT, E. I. et al. **Motor preparation, motor execution, attention, and executive function in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).** Child Neuropsycology, 2005; 11: 153- 73

KNYAZEV, G. G., SLOBODSKAYA, H. R. **Personality types and behavioral activation and inhibition in adolescents**. Personality and Individual Differences, 2006; 41: 1385–1395

KRIKORIAN, R., BARTOK, J., GAY, N. **Tower of London procedure: A standard method and developmental data**. Journal of Clinical Experimental Neuropsychology,1994; 16: 840-850

KRUEGER, R. F. et al. **Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5**. Psychological Medicine, 2012; 42(9): 1879-1890

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. 4 ed. New York: Oxford Universisty Press, 2004

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness**. Journal of the International Neuropsychology Society, 2007; 13: 693-698

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 2010; 59: 99-105

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Normative data of the Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS-11) for Brazilian Aduts**. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2015; 37:245-8

MERRELL, C., TYMMS, P. B. **Inattention, hyperactivity and impulsiveness: Their impact on academic achievement and progress**. British Journal of Educational Psychology, 2001; 71: 43–56

MODESTO-LOWE, V., DANFORTH, J. S., BROOKS, D. **ADHD: Does parenting style matter?** Clinical Pediatrics, 2008; 47: 865-872

MORRISON, J. R., STEWART, M. **A family study of the hyperactive children**. Biological Psychiatry. 1971. 3: 189-195.

MULDER, R. T. et al. **The relationship among three models of personality psychopathology: DSM-III-R personality disorder, TCI scores and DSQ defenses**. Psychological Medicine, 1999; 29: 943–951

MURPHY, R. K., BARKLEY, R. A. **Parents of Children with attention-deficit/hyperactivity disorder: psychological and attention impairment**. The American Journal of Orthopsychiatry, 1994; 66:93-102.

MURRAY, H. **Explorations in personality**. New York: Oxford University Press, 1938

NOBRE DE MELO, A. L. **Psiquiatria.** Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1979. Vol.1

PATTON, J. H., STANFORD, M. S., BARRATT, E. S. **Factor structure of the Barratt impulsiveness scale**. Journal of Clinical Psychology, 1995; 6: 768–774

POLANCZYK, G. et al. **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis**. The American Journal of Psychiatry, 2007; 164:942-8

RETZ, W. et al. **Psychometric and psychopathological characterization of young male prison inmates with and without attention deficit/hyperactivity disorder**. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2004; 254: 201–208

SCHACHAR, R. J. et al. **Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant of attention deficit hyperactivity disorder**. The American Journal of Psychiatry, 2005; 162: 1076-82

SCHNEIDER, R. K., ROTHBAUM, F. **Quality of parental caregiving and security of attachment**. Developmental Psychology, 2003; 29:358–367

SHEFFIELD, M. A. et al. **Temperamental vulnerability and negative parenting as interacting predictors of child adjustment**. Journal Marriage and Family, 2002; 64:461–471

STANDFORD, S. M. et al. **Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An uptodate and review**. Personality and Individuals Differences, 2009; 47: 385-395

STILL, G. F. **Some abnormal psychical conditions in children**. The Lancet, 1902; 1008-1012, 1077-1082

SWANN, A. C. et al. **Measurement of interepisode impulsivity in bipolar disorder: Preliminary report**. Psychiatry Research, 2001; 101:195–197

VERDEJO-GARCIA, A., LAWRENCE, A. J., CLARK, L. **Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies**. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2008; 32: 777–810

WEINBERGER, K. A., GARDNER, D. M., GERDES, A. C. **Maternal Functioning differences based on ADHD subtype.** Journal of Attentional Disorders, 2015

WENDER, P. H., WOLF, L. E., WASSERSTEIN, J. **Adults with ADHD. An overview**. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001; 931: 1-16

WHITESIDE, S. P., LYNAM, D. R. **The Five Factor Model and Impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity**. Personality and Individual Differences, 2001; 30: 669-89

WILENS, T. E., SPENCER, T. J. **Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood.** Postgraduate Medical Journal, 2010; 122(5):97-109

WEBSTER, C. D., JACKSON, M. A. **Impulsivity: Theory, assessment, and treatment**. New York: Guilford Press, 1997.

APÊNDICE A: ARTIGOS DESENVOLVIDOS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

a) Transcultural adaptation to Portuguese of the Mind Excessively Wandering Scale (MEWS) for evaluation of thought activity – artigo publicado em ***"Trends in Psychiatry and Psychotherapy"*** (Set 2017)

b) Pituitary Hyperplasia in a Female Patient with a Severe Childhood Abuse History – artigo publicado em ***"Journal of Trauma & Dissociation"*** (Mar 2017);

c) Manic episode following a Chikungunya Virus infection in a bipolar patient previously stabilized with valproic acid – publicado em "**Journal of Clinical Psychopharmacology**" (Ago 2017);

TRANSCULTURAL ADAPTATION TO PORTUGUESE OF THE MIND EXCESSIVELY WANDERING SCALE (MEWS) FOR EVALUATION OF THOUGHT ACTIVITY

Tiago Figueiredo[a,b], Pilar Erthal[b], Dídia Fortes[a,b], Phillip Asherson[c], Paulo Mattos[a,b]

a - Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil;

b - D'or Institute of Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil;

c - Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, UK.

Abstract

The concept of Mind Wandering refers to periods during which attention and content of thoughts depart from the original idea or activity being performed. The phenomenon occurs commonly in the general population and the Mind Wandering Excessively Scale (MEWS) evaluates its frequency, intensity and related negative outcomes. **Objective:** The purpose of this study is to perform the cross-cultural adaptation of MEWS. **Results:** Results indicated a satisfactory equivalence between the original and translated versions.

Introduction

Mind Wandering (MW) can be translated in a literal sense into Portuguese as "devaneio". The original concept of this term encompasses the idea of periods in which attention and content of thoughts depart from the original idea or the activity being performed at the moment these thoughts occur[1]. This experience can be considered universal, often experienced by any individual, without necessarily translating a pathological symptom. It is estimated that around 24% to 50% of the waking time is involved with thoughts which are not directly related to the task performed at that moment[1,2].

Mind Wandering is currently classified into two subtypes: spontaneous and deliberate[3]. The first refers to the displacement of thinking during the execution of an activity that requires attention maintenance (for example during a lesson, a conversation or during studies). The deliberate subtype, however, refers to the practice of deliberately or intentionally shifting thoughts. For example, when planning what to do at dinner while driving a vehicle or planning work activities while performing an unrelated task. It is important to emphasize that the intensity and the frequency with which MW occurs is the main evaluation criteria to evaluate

impairment that its excess may entail. The spontaneous subtype, occurring in excessive frequency and intensity is often related to psychiatric disorders, in particular Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)[4]. ADHD is a neurodevelopmental disorder, characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity[5]. It is the most common psychiatric disorder in childhood and in approximately 60% of cases there is symptoms persistence in adulthood[6]. It is estimated that about 2.5% of adults have ADHD[7].

Although the diagnosis of ADHD is based solely on reports of inattention, hyperactivity and impulsivity, there are extensive reports in the literature regarding ceaseless thought activity (thoughts in constant motion), sensations of difficulty in controlling one's own thoughts and reports of different thoughts unrelated to the activity being performed[4,8]. Apparently, the inattentive behavior in ADHD is directly related to the excess and intensity of Mind Wandering.

In 2016, Mowlem et al. validated a scale (Mind Wandering Excessively Scale - MEWS) with great potential to measure this symptomatic dimension. Items from the scale are scored on a 4-point Likert-type scale (0 = not at all or rarely, 1 = some of the time, 2 = most of the time, 3 = nearly all of the time or constantly). The scale was administered in adult patients diagnosed with ADHD showing statistically significant internal consistency, sensitivity and specificity in the diagnosis of ADHD[3]. In addition, the scale allowed discrimination between ADHD from controls with good psychometric properties: good internal consistency ($\alpha > .9$), high sensitivity (.9) and specificity (.9) for the ADHD diagnosis. Eigenvalues indicated a unidimensional structure to the MEWS; Cronbach's alpha coefficients were higher than *all* comparable existing instruments for ADHD diagnosis. The preliminary scale had 15 items which were then changed to 12 after psychometric analysis. The suggested cut-off was 15[3]. Mind wandering has not been investigated in other psychiatric disorders, with the single exception of major depression[9,10]; in addition, there are no studies in languages other than English.

Objective

The main objective of this study was to perform the cross-cultural adaptation of Mind Excessively Wandering Scale (MEWS) into Brazilian Portuguese.

Methods

This study was part of a larger study on ADHD, approved by Hospital Copa D'Or Ethics Committee (CAAE 05089412220025249). The authors followed general guidelines of the method proposed by Herdman et al[11]. The process of cross-cultural adaptation occurred in five consecutive steps: a) step 1 - translation of the original instrument; b) step 2 - back-translation; c) step 3 - formal appreciation of equivalence; d) step 4 - debriefing with a convenience sample; and e) step 5 - final criticism by experts in the field.

Step 1 consisted of two translations of the original scale in English into Brazilian Portuguese, performed independently. The first one (T1) was carried out by a qualified professional in Letters and with specialization in English, and the second (T2) by a psychiatrist with experience in ADHD and fluent in the English language, able to identify the concept that sustains each of the items of the original instrument. In this step, the operational equivalence was respected, aiming to maintain original characteristics, keeping the same number of items (12), the same statement and the same four frequency response options.

Stage 2 consisted of backward translations of T1 and T2 into English, respectively by another LLB (R1) and a psychologist with experience in ADHD and fluent in the English (R2). Both occurred independently, in addition to being blind in relation to the profile of professionals in the first stage.

Step 3 involved the formal appreciation of semantic equivalence with professionals with the same profile as previous steps. For the judgment of semantic equivalence, the general and referential meanings of the terms and expressions of each of the 12 items were evaluated. The *referential* meanings refer to the literal correspondence between words in the original scale and the backtranslations. The *general* meanings refer to the concepts to which a single word or a set of words allude, considering aspects subtler than the literal equivalence. That is, in semantic equivalence, we consider not only the meaning of the words between the two languages, but also try to achieve the same effect that the items have in different cultures. The evaluation of semantic equivalence was done by structuring a form in which the items and their back translations were arranged in pairs (T1-R1; T2-R2). Professionals scored the equivalence in four levels: "unchanged", "changed a little", "greatly changed" and "completely changed". After the joint assessment and discussion, a synthesis-based version was prepared based on the evaluation and judgment of all scale items. Five professionals with extensive clinical experience in ADHD (psychiatrists and psychologists), who did not participate in the previous stages, from distinct university institutions, received the synthesis version to comment and critique, based

on clinical experience. The author of the original instrument was accessed to clarify doubts about the original idea of each item. From this work, a new synthesis-version was elaborated considering the contributions after discussion with all involved.

Step 4 was followed by the administration of the synthesis version in a convenience sample comprising 20 adult controls and 20 patients diagnosed with adult ADHD, with no relevant axis-I disorder. Patients were recruited among individuals referred for neuropsychological testing at Centro de Neuropsicologia Aplicada at the Institute D'Or of Research and Education (CNA-IDOR) in Rio de Janeiro. They were diagnosed by experienced psychiatrists in accordance to DSM-5 criteria. All individuals signed an informed consent. Adults of both sexes were involved, and all individuals had at least college level. In order to comply with this step, each respondent was asked to answer MEWS and provide real-life examples. They were also asked to report any difficulty of understand the items; all comments were registered.

Step 5 was based on the collection and discussion of comments from step 4 by the same professionals from step 3.

Results

Table 1 presents examples from steps 1, 2, and 3 for five MEWS items which were considered the most difficult ones to translate. The two translations of the scale (T1 and T2) had good measures of semantic equivalence to the original instrument. No items were rated as "completely changed". Two items were classified as "greatly changed" and required further discussion in step 3. For this reason, a third translation was proposed (T3). This last translation included modifications in order to make items more easily understood by individuals in a broader range of schooling, without changing the intended sense of each item. All items modified in T3 were evaluated by the original author of the instrument so that the intended meaning remained unchanged. The expressions "in a fog", "on the go" and "switch thoughts off" were replaced by a colloquial equivalent judged to be more easily understood, conveying in a coherent way what was intended to be evaluated.

In addition, some grammatical restructuring was undertaken to make items more clear and concise.

Steps 4 and 5 contributed to the evaluation of possible difficulties during the administration of the scale. Items 5 and 6 were considered to be somewhat similar by some

patients and we discussed this information with the scale author (PA). However, no changes were suggested for the final version.

Table 1. Examples of MEWS items and results in the translation stages (T1 and T2) and back translation (R1 and R2) and version-synthesis.

Original version	T1	R1	T2	R2	Final Version
I have difficulty controlling my thoughts	Eu tenho dificuldade em controlar meus pensamentos	I have difficulty in controlling my thoughts	Eu tenho dificuldade para controlar meus pensamentos	I find it difficult to control my thoughts	Eu tenho dificuldade de controlar meus pensamentos
I find it hard to switch my thoughts off	Eu acho difícil "desligar" meus pensamentos	I think it's hard to “turn off” my thoughts	Eu acho difícil parar de pensar	I find it hard to stop thinking.	Eu acho difícil ficar sem pensar em nada
My thoughts are ‘on the go’ all the time	Meus pensamentos estão em movimento o tempo todo	My thoughts are in movement all the time	Meus pensamentos estão em atividade o tempo todo	I am constantly thinking.	Meus pensamentos estão sempre ativos
I find it difficult to think clearly, as if my mind is in a fog	Eu acho difícil pensar com clareza, como se minha mente estivesse nublada	I find it hard to think clearly, as if my mind were cloudy	Eu tenho dificuldade para pensar de modo claro, como se minha mente estivesse numa névoa	It is hard for me to think clearly, as if my mind was foggy.	Eu tenho dificuldade de pensar de uma forma clara, é como se minha cabeça estivesse “confusa”
I can only focus my thoughts on one thing at a time with	Eu só consigo concentrar meus pensamentos em uma coisa de cada vez	I can only concentrate my thoughts on one thing at time with	Eu só consigo concentrar meus pensamentos numa coisa de cada vez se	I can only concentrate my thoughts on one thing at a time if I	Eu preciso fazer muito esforço para me concentrar em uma coisa de cada vez

considerable effort	com esforço considerável	considerable effort	fizer muito esforço	make a great effort.	

Discussion

Mind Wandering refers to a universal phenomenon that occurs in any individual's daily productive time, even in healthy population. However, its intensity and frequency appear to be directly related to the functional impairment occurring in some psychiatric disorders, especially ADHD. Nevertheless, the symptomatic picture of ADHD changes according to the age group of the individuals. In the child, main symptoms are difficulty in sustaining attention and hyperactivity. In the adult, hyperactivity is no longer a central symptom of the disease, with symptoms of inattention and restlessness / impulsivity prevailing[12].

There are few instruments for use in clinical practice in order to measure the activity of thought in more detail. The characteristics of mental activity (thoughts) constitute one of the main distracting factors in ADHD. Thoughts occurring at the same time, a sense of ceaseless thought activity and the difficulty of focusing on just one task are characteristic of the wandering mind which in turn relate to negative outcomes such as difficulties in completing a task (including more time to do it), relaxing in free time and difficulties in starting to sleep.

Inventories based on the DSM-5 diagnostic criteria fail to detail thought activity in ADHD patients; questions addressing inattention evaluate this domain in a more general way. In addition, a specific tool to assess thought activity would be welcome during treatment evaluation; one study has demonstrated a positive response with psychostimulants and the practice of mindfulness[13]. MEWS has the potential to allow more research on Mind Wandering, a symptom which is not specifically addressed in current DSM-5 criteria for any disorder. Mind Wandering investigation might be particularly important in ADHD where it is strongly related to impairment**Erro! Indicador não definido.**.

Limitations

This study aimed to translate and adapt a foreign instrument into Brazilian Portuguese. Psychometric properties of the scale were not investigated and prompt future studies with patient samples in which mind wandering is an important symptom.

Table 2. Mind Wandering Excessively Scale, final version in Portuguese

Itens		Nem um pouco ou raramente	Uma parte do tempo	A maior parte do tempo	Quase o tempo todo ou constantemente
1.	**Eu tenho dificuldade de controlar meus pensamentos**	0	1	2	3
2.	**Eu acho difícil ficar sem pensar em nada**	0	1	2	3
3.	**Eu tenho dois ou mais pensamentos diferentes ocorrendo ao mesmo tempo**	0	1	2	3
4.	**Meus pensamentos são desorganizados ou bagunçados**	0	1	2	3
5.	**Meus pensamentos estão sempre ativos**	0	1	2	3
6.	**Eu sinto que a minha mente não para**	0	1	2	3
7.	**Eu acho difícil pensar numa coisa sem que outra me venha à mente**	0	1	2	3
8.	**Meus pensamentos me distraem e me impedem de me concentrar no que estou fazendo**	0	1	2	3
9.	**Eu tenho dificuldade de desacelerar meu pensamento para me concentrar em uma coisa de cada vez**	0	1	2	3
10.	**Eu tenho dificuldade de pensar de uma forma clara, é como se minha cabeça estivesse "confusa"**	0	1	2	3
11.	**Eu me vejo indo e voltando entre diferentes pensamentos**	0	1	2	3
12.	**Eu preciso fazer muito esforço para me concentrar em uma coisa de cada vez**	0	1	2	3

References

[1] SMALLWOOD, J., SCHOOLER, J. W. **The science of mind wandering: Empirically navigating the stream of consciousness**. Annuals Reviews of Psychology 2015; 66: 487-518.

[2] KANE, M. J. et al. **For whom the mind wanders, and when: an experience-sampling study of working memory and executive control in daily life**. Psychology Sciences, 2007; 18: 614-621.

[3] MOWLEM, F. D. et al. **Validation of Mind Excessively Wandering Scale and the relationship of mind wandering to impairment in adult ADHD**. Journal of Attention Disorders, 2016.

[4] ASHERSON, P. **Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults.** Expert Reviews Neurotherapy, 2005; 5: 525-539.

[5] AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).** 2013. Washington, D.C.

6 KESSLER, R.C. et al. **The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population**. Psychological Medicine, 2005; 35: 245–56

[7] POLANCZYK, G. et al. **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.** American Journal of Psychiatry, 2007; 164: 942-948

[8] WEYANDT, L. L. et al. **The internal restlessness scale: Performance of college students with and without ADHD**. Journal of Learning Disabilities, 2003; 36: 382-389.

[9] KONJEDI, S., MALEEH, R. **A closer look at the relationship between default network, mind wandering, negative mood, and depression**. Cognitive of Affective Behavior Neurosciences, 2017; 17: 697- 711.

[10] MARCHETTI, I. et al. **Spontaneous thought and vulnerability to mood disorders: the dark side of the wandering mind**. Clinical Psychology Science, 2016. 4: 835-857.

[11] HERDMAN, M., FOX-RUSHBY, J., BADIA, X. **A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach**. Quality Life Research, 1998; 7: 323-35.

[12] AGNEW-BLAIS, J. et al. **Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood**. JAMA Psychiatry, 2016; 73: 713.

[13] XU, M. et al. **Mindfulness and mind wandering: the protective effects brief meditation in anxious individuals**. Conscious Cognitive, 2017; 51: 157-165.

PITUITARY HYPERPLASIA IN A FEMALE PATIENT WITH A SEVERE CHILDHOOD ABUSE HISTORY

Andrea Fragoso Perozo, MD[a], Tiago Figueiredo, MD[b], Michelle Botelho Caarls, PhD[c], Daniel Segenreich, PhD [b], and Leonardo Vieira Neto, PhD[d]

[a]Endocrinology Section, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil; [b]Institute of Psychiatry (IPUB), Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; [c]Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil; [d]Hospital Federal da Lagoa; Endocrinology Section, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil

ABSTRACT

A 24-year-old Caucasian female patient was referred to our endocrinology service to investigate a structural magnetic resonance imaging (sMRI) finding of "pituitary mass". The first two sMRI were identified as pituitary adenoma but the follow- ing two examinations suggested the possibility of pituitary hyperplasia (PH). The patient was referred to our service for diagnostic clarification and therapy due to the divergence in sMRI reports and the surgical procedure indicated by the neurosurgical team of the other institution. The patient had no complaints, laboratory tests were all normal, and the sMRI clearly showed a PH. However, what caught our attention was her behavior. During the interview she was intermittently talk- ing and acting like a child even though her age was 24. She reported being a foster child and was severely mistreated during childhood. Parallel psychiatric evaluation was requested and an association between the PH and the childhood abuse was identified. Early life stress may be associated with acceler- ated pituitary gland volume development, but there is still a paucity of data in literature about this issue. We should be aware of other cases like this one, and a correct differential diagnosis may contribute to contraindicate transsphenoidal surgery. When a childhood abuse history is present, we recom- mend admission to a psychiatric facility for adequate treatment.

Pituitary hyperplasia (PH) is defined as an absolute increase in the number of one or more cell subtypes of the adenohypophysis. This is manifested radi- ologically as a symmetrical

pituitary enlargement >9 mm, according to the major radiological study of sella MRI (Tsunoda, Okuda, & Sato, 1997). PH is usually present in physiological situations such as pregnancy, adolescence, and perimenopause. It can also occur as a result of pituitary hyperstimulation from trophic hormones in cases of ectopic tumors (acromegaly or ectopic Cushing's syndrome), or by a decrease of the negative feedback in case of primary gland deficiencies, such as hypothyroidism and ovarian and adrenal insufficiencies (Chanson et al., 2001; Horvath, Kovacs, & Scheithauer, 1999). Few studies have shown the association of psychiatric disorders with increased pituitary volume (MacMaster et al., 2006; Pariante et al., 2005, 2004; Thomas & De Bellis, 2004). A longitudinal study was recently pub- lished evaluating the relationship between stress disorders in childhood with increased pituitary volume during adolescence (Ganella et al., 2015).

Sometimes it is difficult to distinguish between PH and pituitary macro- adenomas. Young, Kattner, and Gupta (1999) presented a series of three cases of PH with clinical and imaging features suggestive of a primary functional pituitary adenoma. However, the precise diagnosis is crucial to determine which is the most correct medical intervention for each case. Surgical interventions may be necessary in certain cases of pituitary adeno- mas while it is unlikely to be needed when assisting a patient with PH.

In this report, we describe a case of PH in a young female patient with a history of severe childhood abuse that was nearly submitted to a transsphe- noidal surgery without having a proper indication. The aim of this study is to highlight the relevance of a proper multidisciplinary clinical investigation that includes endocrinologists and surgeons as well as psychiatrists.

Case report

A 24-year-old Caucasian female patient was referred to our endocrinology service to investigate a structural magnetic resonance imaging (sMRI) finding of "pituitary mass". The sMRI was performed 3 years ago when she attended an emergency facility presenting a severe episode of migraine. Since then she started to report a visual field impairment described by the patient as causing her to "frequently bump into objects". One year later, she was admitted for medical monitoring at another hospital. The neurosurgery department was in charge of her evaluation and she underwent a series of four MRI examina- tions. The first two imaging examinations were reported as a 1.2 × 1.0 × 1.2 cm pituitary macroadenoma (Figure 1A–1C

shows the first imaging examination). The following two imaging examinations showed overall increase in pituitary volume with a convex upper edge and a homo- geneous gadolinium enhancement without configuring nodes, suggesting the possibility of PH (Figure 1D–1Fshows the fourth imaging examination).

The patient was referred to our service because the result of the first sMRI reported the presence of a pituitary macroadenoma while the second one suggested a PH image. A new evaluation in our service was requested to confirm whether the transsphenoidal surgery indicated by the neurosurgical team of the other institution was really necessary. At the first visit, the patient had no other complaints and denied new episodes of headache or episodes of galactorrhea, amenorrhea, growth of the extremities, loss of rings or shoes, muscle weakness, or weight gain. She had experienced menarche at age 12, with regular menses. She denied alcoholism, smoking, or illicit drug use. In our first evaluation she reported being a foster child, and had experienced severe maltreatment during childhood. A psychiatric evaluation was requested as we already know that early life stress may be associated with multiple clinical consequences over the years.

The psychiatric investigation was comprised of two distinct evaluations. The first one was an unstructured psychiatric interview conducted by a well- trained psychiatrist. The second one was a more specific and guided inter- view looking for details of the specific events associated with the report of early stress and childhood trauma. We based our questions on the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)—Portuguese language version. The CTQ is an already established and a widely accepted instrument for retrospective inves- tigation of childhood trauma (Bernstein, Ahluvalia, Pogge, & Handelsman, 1997; Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006).

The patient reported maltreatment and abuse from childhood through early adulthood. She reported being a victim of severe physical aggression and sexual abuse between the ages of 12 and 20 years. Besides that, there were also reports suggesting emotional and physical neglect. However, there were no reports of head injuries and loss of consciousness.

Psychiatric evaluation revealed prominent depressive symptoms. During the interview she frequently acted like a child answering the questions with a childish voice and a childish attitude. She described recurring ideas of fault and death associated with impaired self-esteem and feelings of sadness. During adolescence she had already attempted suicide three times.

Additionally, she described intrusive distressing thoughts with vivid mem- ories about different situations of early life abuse.

During the interview we noted signs of an intense psychological distress when she talked about many traumatic events (especially when she reported about sexual abuse). She also reported significant impairment in social interaction, especially with male subjects. At the time of this interview, the patient presented a clinical picture that fulfilled the criteria for both major depression disorder and post-traumatic stress disorder according to DSM-5 criteria. There were no abnormalities in the visual field as examined by confrontation test. No galactorrhea or stigmata of acromegaly or Cushing syndrome were found.

Laboratory tests were requested and were within the normal range: prolactin – 23 ng/mL (normal range (NR): 1.9–25); insulin-like growth factor type I (IGF-I) – 257 ng/mL (NR: 117–329 for age); thyroid-stimu- lating hormone (TSH) – 2.50 mIU/L (NR: 0.50–4.00 mIU/L); free thyroxin (fT4) – 1.40 ng/dL (NR: 0.70–1.90). Her basal cortisol was slightly ele- vated: 26.1 mcg/dL (NR: 5.4–25).

Following the above detailed evaluation, a diagnosis of PH was confirmed and the transsphenoidal surgical intervention was contraindicated. We sug- gested that the patient should continue her treatment in the endocrinology service. Concomitant psychiatric and psychological assistances focusing on psychotherapy were also indicated.

All procedures involved with the study were reviewed and approved by an ethical review committee. Written informed consent to publish this case report and related neuroimaging was obtained from the patient. A copy of the written consent is available for review by the editor of this journal. The identity of the patient/client has been disguised by omission and alteration of non-crucial information.

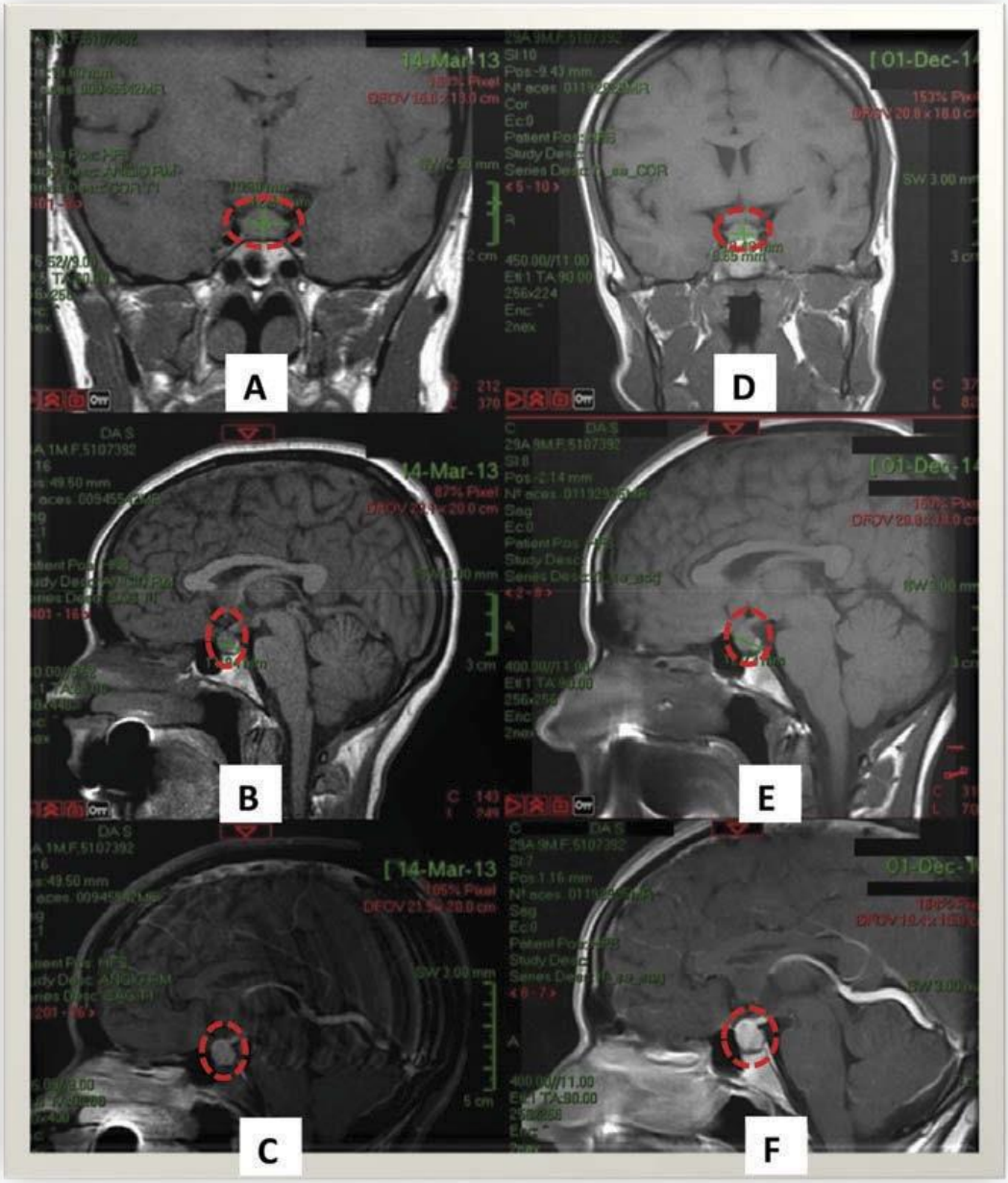


Figure 1. Left column (A, B, C) shows the sMRI performed at diagnosis (first sMRI performed). A and B: T1 coronal and sagittal view without gadolinium: overall increase in pituitary, measuring 1.2 × 1.0 × 1.2 cm, with a convex upper edge, without compression of the optic chiasm. C: T1 sagittal view with gadolinium: diffuse and homogeneous gadolinium enhance- ment. Right column (D, E, F) shows the sMRI performed 21 months after the first one. Results were the same as presented in A, B, and C.

Discussion

The case reported is a typical case of PH in a young woman who was nearly submitted to transsphenoidal surgery without having a proper indication. Such cases of misdiagnosis are still underreported in the literature although this practice is becoming more frequent. One of the reasons might be the higher availability and subsequent misuse of imaging tests.

According to a major radiological study of sella MRI, the evaluation of the pituitary gland in healthy individuals showed that the mean height of the pituitary is greater in women than in men (5.35 mm versus 4.93 mm, respectively). The greater height was found in the 20–29 age group and decreased with age, except among women where there was a small increase in the group of 50–59 years old, coinciding with menopause period. The authors concluded that the standard pituitary height should be less than 9 mm in patients aged 20–29 years and less than 8 mm in other age groups. Greater height than 9 mm signifies an enlarged pituitary (Tsunoda et al., 1997). On MRI, PH appears as a diffuse and symmetrical pituitary enlargement, usually with convexity at the upper end, isointensity in T1, and with homogeneous impregnation by the gadolinium (De Sousa, Earls, & McCormack, 2015).

Careful evaluation of pituitary abnormalities found in the sella MRI is essential to distinguish between PH, pituitary tumor, or infiltrative lesions of the sella. This distinction is critical, because the subsequent diagnostic and therapeutic decisions will be different. In the case of PH, the correct manage- ment includes performing a hormonal evaluation and contextualizing the clinical history to define the possible etiology of hyperplasia. The manage- ment should be specific for each etiology and surgery is not recommended, since the pituitary volume can be reduced by adequate treatment.

Concerning the investigation of PH etiology, Ganella et al. (2015) reported that childhood maltreatment predicted accelerated pituitary gland volume (PGV) development in females, and maternal dysphoric behavior predicted accelerated PGV development in the whole sample.

In this report we highlighted the patient’s history of childhood maltreatment suggesting that this finding might be useful in clinical practice to better investigate the etiology of PH. Although it has already been published that childhood trauma may be associated with

accelerated PGV, there is still a paucity of data in literature about this issue. There is a recent finding showing that neither putatively at-risk children who present multiple antecedents of schizophrenia nor children with family history of illness showed differences in pituitary volume relative to typically developed children. However, this sample was composed of children between the ages of 11 and 14 years. The authors suggest that abnormalities in pituitary volumes may emerge later, more proximally to disease onset (Cullen, Day, Roberts, Pariante, & Laurens, 2015). To our knowledge, there is still only one longitudinal study investigating the link between childhood trauma and PH with positive results (Ganella et al., 2015).

In conclusion, multidisciplinary diagnosis is necessary to better investigate the etiology of PH and how to properly diagnose it. Therefore, we should be aware of other cases like this one, and a correct differential diagnosis may contribute to contraindicate transsphenoidal surgery. When a childhood maltreatment history is present, we recommend admission to a psychiatric facility for adequate treatment.

References

Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 36, 340–348.

Chanson, P., Daujat, F., Young, J., Bellucci, A., Kujas, M., Doyon, D., & Schaison, G. (2001). Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: A follow-up study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 3009–3015.

Cullen, A. E., Day, F. L., Roberts, R. E., Pariante, C. M., & Laurens, K. R. (2015). Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia. Psychological Medicine, 45, 3281–3292.

De Sousa, S. M., Earls, P., & McCormack, A. I. (2015). Pituitary hyperplasia: Case series and literature review of an under-recognised and heterogeneous condition. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2015, 150017.

Ganella, D. E., Allen, N. B., Simmons, J. G., Schwartz, O., Kim, J. H., Sheeber, L., & Whittle, S. (2015). Early life stress alters pituitary growth during adolescence: A longitudinal study. Psychoneuroendocrinology, 53, 185–194.

Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C. (2006). Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. Revista De Saude Publica, 40, 249–255.

Horvath, E., Kovacs, K., & Scheithauer, B. W. (1999). Pituitary hyperplasia. Pituitary, 1, 169–179.

MacMaster, F. P., Russell, A., Mirza, Y., Keshavan, M. S., Taormina, S. P., Bhandari, R., Rosenberg, D. R. (2006). Pituitary volume in treatment-naïve pediatric major depressive disorder. Biological Psychiatry, 60, 862–866.

Pariante, C. M., Dazzan, P., Danese, A., Morgan, K. D., Brudaglio, F., Morgan, C., . . . Murray, R. M. (2005). Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AEsop first-onset psychosis study. Neuropsychopharmacology, 30, 1923– 1931.

Pariante, C. M., Vassilopoulou, K., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Wood, S. J., Pantelis, C. (2004). Pituitary volume in psychosis. British Journal of Psychiatry, 185, 5–10.

Thomas, L. A., & De Bellis, M. D. (2004). Pituitary volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. Biological Psychiatry, 55, 752–758.

Tsunoda, A., Okuda, O., & Sato, K. (1997). MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: Especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium. AJNR American Journal of Neuroradiology, 18, 551–554.

Young, M., Kattner, K., & Gupta, K. (1999). Pituitary hyperplasia resulting from primary hypothyroidism mimicking macroadenomas. British Journal of Neurosurgery, 13, 138–142.

MANIC EPISODE FOLLOWING A CHIKUNGUNYA VIRUS INFECTION IN A BIPOLAR PATIENT PREVIOUSLY STABILIZED WITH VALPROIC ACID.

Tiago Figueiredo, MD[1]; Marcellus Dias da Costa MD[2,3]; Daniel Segenreich, PhD[1].

1 – Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; 2-Oswaldo Cruz Foundation – Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil; 3 – Praça Onze Project, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

Running Head: Psychiatric manifestation by Chikungunya Virus.

Chikungunya virus (CHIKV) is a re-emerging alphavirus transmitted by mosquitos from the genus Aedes and is responsible for causing Chikungunya. The clinical presentation of Chikungunya involves fever that is typically high grade with a sudden onset and usually lasts about one week (nearly 10% of patients may not present it) and involves polyarthralgia, polyarthritis, or both, which can last weeks to months[1]. CHIKV-associated central nervous system (CNS) disease is not a common feature of the clinical picture of CHIKV infection. However, some reports showed elevated incidences of encephalitis, Guillain-Barré syndrome and meningoencephalitis in patients with CHIKV infection[2,3].

Bipolar disorder (BD) is a highly disabling disorder, with a global prevalence of 1.9%[4]. Patients with BD often show recurrent affective symptoms, switching from depression to mania/hypomania and vice-versa. The pathophysiology of BD remains unclear. However, some recent findings suggest that immune dysfunction and high levels of pro-inflammatory cytokines may be associated with BD's pathophysiology[5]. Bipolar treatment guidelines from Canada and the US recommend valproate as a first- line strategy in the acute treatment and maintenance treatment of bipolar disorder[6].

The anti-inflammatory properties of valproic acid (VPA) treatment have been described in several disorders, such as sepsis, hemorrhage and traumatic brain injury[7,8]. In 2016, Bambakids et al. showed that VPA modulates genes related to inflammation, cell signaling, cell adhesion, and endothelial growth[9].

We report a case of recurrence of a manic episode after an infection by CHIKV in a patient already diagnosed with BD who has been asymptomatic for the last eleven years with VPA treatment.

Case Report

A 60-year-old Caucasian female patient was diagnosed as having bipolar disorder when she was 28 years old. The diagnosis was made after her first episode of a non-psychotic manic episode resulting in her first hospitalization. Insomnia, restlessness, uncontrolled expenses, grandiosity, pressured speech, and flight of ideas characterized her manic state presentation. At that time, she showed clinical improvement and optimal adherence to valproic acid therapy. She has been treated with 1 g/day of valproic acid (results of her serum dosage of valproic acid range from 65 to 82 μg/ml).

In March 2016, the patient presented to an emergency unit complaining of lower extremity edema, joint pain, and mild disseminated skin rash with no fever. There were no complaints suggesting neurological impairment. On examination, there was no focal neurological deficit, and no meningeal signs were observed. Psychiatric evaluation showed that she was euthymic with no symptoms, suggesting recurrence of a manic state. Routine blood investigation showed leukopenia with a total white blood cell count of 3.7×10^9 cells/L with neutrophils of 62%, lymphocytes of 18% and monocytes at 13%. Her platelet count was in the normal range. C-reactive protein was measured and showed significant elevation (9.0 mg/L). After two weeks of the onset of the joint pain, the patient was investigated for arboviruses infection. Serologic testing showed a positive Chikungunya IgM enzyme-linked immunoassay (EIA) test.

Shortly after her first examination, the patient started on non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) therapy and was warned to maintain her psychiatric treatment with valproic acid. One month after the onset of joint pain and skin rash, she presented a recurrence of manic symptoms characterized by insomnia, restlessness, pressured speech, irritability and poor insight. As part of the psychiatric evaluation, we used the Young Mania Rating Scale - Portuguese Version (YMRS) to measure the severity of the manic syndrome[10]. At this time, she presented a total score of 30. A blood sample was collected to measure her serum level of valproic acid. The result showed maintenance of the serum therapeutic level of valproic acid (serum dosage: 74 μg/ml) compatible with patient's previous results.

Discussion

Meta-analyses published in 2013 showed that severe infection is considered a relevant risk factor for subsequent mood disorder diagnosis[11]. This association seems compatible with an immunologic hypothesis for the development or worsening of mood disorders in specific subgroups of patients.

The pathogenesis of Chikungunya is not completely clear. A vast array of cytokines, chemokines, and growth factors were detected in the plasma of CHIKV- infected patients. The elevated profiles of inflammatory cytokines, pro-osteoclastic factors, chemokines, and Th17-associated cytokines play a crucial role in alphaviral arthritis[12]. Among them all, higher levels of IL-6 were correlated with worse severity and long persistence of articular symptoms[13].

Psychiatric impairment due to CHIKV has been poorly investigated. One exception is the recent Indian report showing that CHIKV infection was associated mainly with the diagnostics of depressive and anxiety disorders. It is worth noting that none of the patients reported any symptoms of mania/hypomania and psychosis. However, we must consider that patients with a previous psychiatric morbidity history were not included[14]. Until now, there are no studies correlating CHIKV infection with the worsening or recurrence of symptoms of mania/hypomania.

Our hypothesis is that CHIKV infection is implicated in a severe systemic inflammatory response that may act as a trigger for the recurrence of mania symptoms.

Inflammation is a condition characterized by cytokine cascades, cellular immune responses, increased levels of acute phase proteins and complement factors[15]. There is a growing body of evidence suggesting the relevance of peripheral inflammatory mediators (cytokines, for example) in the pathophysiology of many psychiatric diseases[16]. More specifically, immune system dysregulation has been indicated in both in vitro studies and in clinical studies showing alterations of peripheral markers of inflammation. A recent study showed that serum TNF-α and IL-6 levels in manic, depressive and mixed-state BD patients were significantly higher than those in controls. Serum IL-6 levels were significantly positively correlated with the Young Mania Rating Scale (YMRS) scores in manic episodes as well as in mixed episodes[17].

Our study has some limitations. First, this is a single case report. Therefore, even if we can set a hypothesis, we need more studies to confirm the hypothesis. Second, we have not measured the levels of cytokines or other specific inflammatory mediators. We only examined the C-reactive protein level in this patient. Although it may be relevant to strengthen the hypothesis of an immune-mediated mechanism underlying the recurrence of mania, the inflammatory response to CHIKV is already well established and exhaustively reported in the literature. Third, we have not performed a cerebrospinal fluid examination or an MRI brain scan. This clinical decision was made considering the following: (1) the patient had no neurological findings in the clinical exam, and (2) during the psychiatric evaluation, the patient was extremely restless. Considering these two aspects of the case, we concluded that the risk-benefit was not reasonable for the patient.

To our knowledge, this is the first case reporting the psychiatric outcomes of CHIKV infection in a patient already diagnosed with BD that was psychiatrically stable for the last eleven years using valproic acid as a mood stabilizer. The findings presented in this case report are relevant for two main reasons: (1) first, we must consider that psychiatric patients may constitute an especially vulnerable population for more severe forms of CHIKV infection, even if they are correctly treated for their psychiatric disorders; (2) second, the antimanic anti-inflammatory properties of valproic acid are not sufficient to curb the inflammatory brain activity triggered by CKIKV in a patient with BD. This finding leads us to question whether this would occur with other mood stabilizers.

References

[1] Couderc T, Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. Antiviral Res 2015; 121:120-31.

[2] Gérardin P, Couderc T, Bintner M et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. Neurology 2016; 86:94-102.

[3] Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT et al. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. Arq. Neuro-Psiquiatr 2016; 74: 937-943.

[4] Stubbs B, Vancampfort D, Solmi M et al. How common is bipolar disorder in general primary care attendees? A systematic review and meta-analysis investigating prevalence determined according to structured clinical assessments. Aust N Z J Psychiatry 2016; 50:631-9.

[5] Muneer A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. Psychiatry Investig 2016; 13:18-33.

[6] Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ et al. Medication treatment of bipolar disorder 2000: a summary of the expert consensus guidelines. J Psychiatr Pract. 2000;6:197-211.

[7] Jin G, Duggan M, Imam A et al. Pharmacologic resuscitation for hemorrhagic shock combined with traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73: 1461–1470.

[8] Liu Z, Li Y, Chong W, et al. Creating a prosurvival phenotype through a histone deacetylase inhibitor in a lethal two-hit model. Shock 2014; 41: 104–108.

[9] Bambakidis T, Dekker SE, Sillesen M et al. Resuscitation with valproic acid alters inflammatory genes in a porcine model of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock. J Neurotrauma 2016; 33: 1514–1521.

[10] Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. Braz J Med Biol Res 2006; 38: 1429-39.

[11] Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. JAMA Psychiatry 2013; 70: 812-20.

[12] Chen W, Foo SS, Sims NA et al. Arthritogenic alphaviruses: new insights into arthritis and bone pathology. Trends Microbiol 2015; 23:35–43.

[13] Chow A, Zhisheng H, Ong EK et al. Persistent arthralgia induced by chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony- stimulating factor. J Infect Dis 2011; 203:149–157.

[14] Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. J Clin Diagn Res 2015; 9:1-3.

[15] Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Rev Neurosci Biobehav 2011; 35: 804-17.

[16] Réus GZ, Fries GR, Stertz L et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. Neuroscience 2015; 300:141-54.

[17] Luo Y, He H, Zhang M et al. Altered serum levels of TNF-α, IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. Psychiatry Res 2016; 244:19-23.

APÊNDICE B: CAPÍTULOS DE LIVROS

a) **Avaliação Neurpsicológica Infantil** – Livro: Avaliação Neuropsicológica – 2º (2017) Edição. Org. Malloy-Diniz, Fuentes, Mattos e Abreu. Grupo a Editora.

b) **Psicoestimulantes na prática clínica: Aspectos teóricos e práticos** – Livro: Psicofármacos na prática clínica. Org. Fábio Lopes Rocha e Claudia Hara. (2017). Editora Forum.

c) **Psicoestimulantes**. Livro: Programa de Atualização em Psiquiatria – PROPSIQ (2017). Ed. SECAD. Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA INFANTIL

Erasmo Barbante Casella; Wellington Borges Leite; Tiago Figueiredo; Paulo Mattos.

A. INTRODUÇÃO

A avaliação neuropsicológica no período da infância e adolescência se baseia na compreensão das relações entre o comportamento e o funcionamento cognitivo relacionando-os com cada etapa do desenvolvimento cerebral. Esta avaliação compreende uma análise integrada das habilidades cognitivas e suas relações com o meio externo (família, escola e ambientes sociais), permitindo que se façam inferências sobre o funcionamento do sistema nervoso central destes pacientes.

Na maioria dos casos, as queixas que motivam a realização da avaliação neuropsicológica são problemas comportamentais e baixo desempenho escolar. É de suma importância um conhecimento aprofundado, por parte do avaliador, dos marcos do desenvolvimento infantil; este é um dos principais parâmentros que auxiliará a diferenciar o normal do patológico. A avaliação neuropsicológica inclui além da administração de testes padronizados endereçando os principais domínios cognitivos, tais como atenção, memória, capacidade de autoregulação, flexibilidade cognitiva, habilidades perceptivas , controle inibitório, tempo de reação, etc., a entrevista, a observação comportamental e o uso de inventários padronizados (1). Além de permitir esclarecer deficits relacionados ao desempenho acadêmico ou associados a doenças neurológicas, a avaliação permite avaliar funções neurocomportamentais relacionadas com o desenvolvimento psicossocial e de interação com o meio externo.

B. UTILIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E PRINCIPAIS INSTRUMENTOS EXISTENTES PARA A AVALIAÇÃO NA CRIANÇA E ADOLESCENTE

O estudo da neuropsicologia permite compreender as relações entre possíveis alterações anatômicas ou funcionais cerebrais e manifestações comportamentais. O período da infância e adolescência se caracteriza por constantes mudanças de marcos do desenvolvimento.

A grande maioria das avaliações neuropsicológicas na infância e adolescência está relacionada a baixo rendimento escolar, podendo envolver ou não queixas específicas, tais como àquelas relativas à atenção, à leitura ou à habilidades matemáticas.

Expressões fenotípicas associadas a síndromes neurológicas (genéticas ou não) também constituem um número importante de casos, onde existe a necessidade de avaliação mais detalhada do funcionamento cognitivo. A avaliação neuropsicológica tem o potencial de auxiliar no esclarecimento de alterações comportamentais ou limitações funcionais em quadros de grandes síndromes como as Síndrome de Williams, Turner, Down, Prader-Willi e X-frágil, bem como em manifestações clínicas secundárias a malformações, traumas, doenças perinatais (envolvendo hipoxia ou meningoencefalites, por exemplo) ou ainda na avaliação de possíveis sequelas de radioterapia de neuroeixo.

Do mesmo modo que em outras faixas etárias, a avaliação neuropsicológica da criança e do adolescente deve abranger uma anamnese detalhada, mesmo frente a uma queixa específica; não é raro que os responsáveis revelem aspectos importantes para o diagnóstico apenas quando interrogados diretamente: é o caso, por exemplo, de comportamentos autistas mais sutis. Um aspecto que diferencia a avaliação nesta faixa etária é a necessidade de conciliar dados do relato parental com aqueles do relato escolar, que também deve ser coletado. Para a grande maioria dos transtornos do neurodesenvolvimento, a correlação entre estes achados é apenas moderada. Mais ainda, existe a necessidade de ponderar o relato colateral com o observado na entrevista clínica e ao longo de todo o exame; não é raro pais negarem aspectos que são claramente observados pelo examinador e também não evidenciar sintomas relatados como proeminentes.

O resultado de uma avaliação neuropsicológica adequada permite idealmente ao avaliador correlacionar o quadro clínico com o perfil cognitivo-comportamental identificado com testes, observação criteriosa e inventários.

As baterias de testes devem ser interpretadas à luz de diferentes grupos normativos quando disponíveis, como por exemplo, aqueles que dizem respeito a escolas privadas e públicas. Muitos testes não possuem grupos normativos satisfatórios, seja por conta do tamanho amostral reduzido, seja pela heterogeneidade dos indivíduos avaliados. Mais ainda, muitos grupos normativos incluem faixas mais amplas de idade, aspecto ruim no que se refere a crianças e adolescentes, onde o desempenho pode variar muito num interstício de poucos anos.

C. TESTES UTILIZADOS:

Funcionamento Intelectual	Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) (2) Matrizes Progressivas de Raven
Atenção/Concentração	TESTES DE CANCELAMENTO (3) TAVIS (4) Continuous Performance Test (CPT)
Processamento Visuo-Espacial	Figura Complexa de Rey-Osterrieth – cópia (5) Cubos (2)
Linguagem	Boston (teste de nomeação) (6) Consciência fonologia - Instrumento de avaliação fonológica (CONFIAS) (6) Subteste de fonologia do teste ABFW (repetição de palavras e nomeação de figuras) (6) Subteste ditado do pró-ortografia (6) Teste de repetição de pseudopalavras (6) Subtestes das provas de avaliação da leitura (PROLEC) (6)
Memória Operacional	Digit span backward (2) Aritmética do WISC (2) Blocos de Corsi
Flexibilidade	Trail Making – B (3) Wisconsin (3)
Tempo de Reação	TAVIS (4)
Inibição	Stroop (3) Go–no-go (3)
Aritmética	Prova de aritmética do WISC (2) Bateria Coruja

D. IMPORTÂNCIA DO EXAME NEUROPSICOLÓGICO PARA O PROCESSO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL QUANDO A QUEIXA PRINCIPAL ESTÁ RELACIONADA A DIFICULDADES DE APRENDIZAGEM

As dificuldades relacionadas ao processo de aprendizagem estão entre as queixas mais frequentes que justificam a avaliação multiprofissional da criança ou do adolescente. Vale salientar que faz parte da avaliação das queixas relacionadas ao aprendizado a exclusão de condições relacionadas ao ambiente acadêmico ou socioeconômicas. Para um diagnóstico de Transtorno do Aprendizado, é necessário excluir técnica de ensino inadequada, redução motivacional, déficit auditivo ou visual, doenças crônicas (anemia, etc.) desnutrição, doenças neurológicas e distúrbios do sono.

Os Transtornos do Aprendizado compreendem um grupo heterogêneo de deficits envolvendo falha no processo de aquisição ou recuperação e utilização de informações adquiridas. Eles podem envolver dificuldades de leitura, escrita ou matemática frente ao esperado para o estágio de desenvolvimento.

Alterações comportamentais tais como observadas no Transtorno do Espectro Autista não são classificadas como Transtorno do Aprendizado, embora contribuam de forma relevante para fracasso acadêmico e exigem intervenção. O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) também não é classificado como um T. do Aprendizado, embora frequentemente curse com comprometimento acadêmico.

A avaliação neuropsicológica é uma ferramenta de grande importância no esclarecimento de condições que estão comumente relacionadas ao baixo rendimento escolar, em particular os deficits cognitivos menos evidentes ao primeiro contato, como nos casos de inteligência limítrofe e deficiência intelectual leve. Mais ainda, a avaliação permite um melhor entendimento de queixas escolares num adolescente com inteligência médio-inferior cursando uma instituição com elevado grau de demanda. O exame neuropsicológico identificado deficit cognitivo é particularmente importante na orientação dos pais quanto à escolha da instituição, do método de ensino e também na adequação das expectativas parentais.

E. ALTERAÇÕES NAS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NOS TRANSTORNOS DE APRENDIZADO, NO TDAH E NO AUTISMO

E.1. TRANSTORNOS DO APRENDIZADO (TA)

O sistema DSM-5 classifica os TA dentro dos transtornos do neurodesenvolvimento. Eles incluem as dificuldades específicas com a leitura (erros, fluência e compreensão), com a escrita (ortografia, gramática, pontuação, clareza e organização) e habilidades aritméticas (senso numérico, análise fatorial, cálculos e raciocínio lógico).

Os problemas específicos com a leitura exigem a distinção entre Dislexia, dificuldades de leitura secundárias a deficit atencional ou ainda leitura de mau leitor (indivíduos que não tem exposição suficiente - pretérita e atual - à leitura). A avaliação da leitura envolve a investigação das capacidades prévias (como a nomeação automática rápida e a consciência fonológica), da capacidade de leitura de palavras frequentes, infrequentes e também de pseudopalavras, o processo de leitura propriamente dito (precisão, velocidade e compreensão) e a escrita (ditado e redação) (6). A linguagem escrita (leitura e escrita) sempre deve ser avaliada conjuntamente com a linguagem oral: quando as alterações se encontram em todos os níveis, fala-se em Transtorno de Comunicação (ou DEL – Deficit Específico de Linguagem; SLI em inglês). Indivíduos com T. Espectro Autista podem apresentar comprometimento da linguagem apenas no nível pragmático, o que pode ser inferido com testes de Teoria da Mente, inferências, figuras de linguagem (metonímias, metáforas, etc.) e testes de Faux Pas (gafes). Indivíduos apresentado quadros com deficits visuoperceptivos e/ou visuoconstrutivos (por vezes referidos na literatura como sendo portadores de T. Não-Verbal do Aprendizado) podem necessitar de investigação de funções específicas com testes de fechamento visual (*closura*) e constância de forma (7).

A matemática se configura como uma das disciplinas escolares com maiores índices rejeição. Esse dado aumenta a responsabilidade do avaliador em diferenciar um transtorno primário relacionado com as habilidades aritméticas (Discalculia) de uma ansiedade de desempenho. A avaliação das habilidades matemáticas envolve a investigação de *subtizing* (capacidade de estimar quantidades), estimativas numéricas, cálculos mentais e escritos.

A avaliação neuropsicológica deve ser capaz de determinar se existe uma discrepância significativa entre a capacidade cognitiva global (inferida pelo QI) e as habilidades matemáticas.

E.2. TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)

O TDAH é a condição psiquiátrica mais prevalente na infância. Atualmente, estima-se que a prevalência mundial atinja cerca de 5 % das crianças em idade escolar. O transtorno se relaciona com déficits importantes no processo de aprendizagem, estando relacionado não apenas a dificuldades atencionais, como também a comprometimento de funções executivas (capacidade organizacional e de planejamento, por exemplo). Além disso, o TDAH pode interferir indiretamente no desempenho acadêmico através da interação deficitária com pares e professores e aumento dos níveis de estresse no ambiente doméstico.

Estudos de neuropsicologia e neuroimagem em pacientes com TDAH sugerem comprometimentos estruturais e funcionais de áreas do córtex pré-frontal, núcleos da base, lobo parietal, cíngulo cognitivo e cerebelo e interconexões entre estas diferentes regiões(8). Estas alterações estão diretamente relacionadas com prejuízos no controle motor, controle inibitório, dificuldade de planejamento e capacidade atencional (3).

A avaliação neuropsicológica é bastante útil no TDAH, embora não seja nem necessária nem suficiente para este diagnóstico, que permanece sendo clínico. Em casos prototípicos o exame permite identificar comprometimento com a atenção sustentada (o principal déficit), além de prejuízo na capacidade de selecionar as informações (atenção seletiva), inibir estímulos distratores internos e externos (controle inibitório) e na flexibilidade mental (atenção alternada) (3).

A memória operacional pode encontrar-se deficitária em pacientes com TDAH, determinando um comprometimento funcional mais grave, com frequente mau desempenho acadêmico. Nestes casos, a leitura parece encontrar-se particularmente afetada. A memória operacional verbal, relacionada ao sistema de suporte caracterizado como alça fonológica, pode ser avaliada pelo subteste “dígitos, ordem inversa” e pelo subteste “aritmética” do teste Escala de Inteligência para Crianças- WISC (2). A memória operacional vísuo-espacial também pode estar alterada e sua avaliação pode ser efetuada pelo teste Cubos de Corsi.

O tempo de reação frequentemente está alterado em pacientes com TDAH (3). Ele corresponde ao intervalo de tempo entre o surgimento do estímulo-alvo e a resposta motora. É importante destacar que o tempo de resposta aferido corresponde à média das respostas corretas obtidas em todo o teste e que uma média mais lenta pode sugerir que o indivíduo não esteja atento quando necessário (9). Dentre os métodos de avaliação do tempo de reação, os mais comumente utilizados são o *Continuous Performance Test* (CPT) e o TAVIS (3). A alteração no tempo de reação nos pacientes com TDAH pode estar relacionada aos seguintes fatores: a)

prejuízo no controle da atenção voluntária, que altera a capacidade de percepção do estímulo, além de comprometimentos com o controle da atividade motora; b) menor potencial de prontidão explicado pelo modelo cognitivo energético de Sergeant et al (2005), que estaria associado a menor grau de despertar e motivação (10).

As funções executivas nem sempre estão comprometidas no TDAH; elas podem ser classificadas em "quentes" e "frias". As funções executivas classificadas como "frias" estão relacionadas com a lógica (funções corticais superiores) e não sofrem interferência emocional para seu desempenho efetivo. Dentre elas estão o sequenciamento, a inibição e a flexibilidade motora. Já as funções executivas que sofrem influência emocional (funções quentes) estão anatomicamente relacionadas com a região óbito-frontal e envolvem a regulação de comportamental social.

Lesões em áreas cerebrais relacionadas às funções executivas frias estão associadas com dificuldades relacionadas ao processo do aprendizado e resolução de novos problemas (aspectos cognitivos), enquanto alterações em regiões associadas às funções executivas quentes estarão mais correlacionadas à impulsividade, comportamentos inapropriados e inabilidades sociais (3,11,12). Os pacientes com TDAH podem apresentar comprometimento de funções executivas quentes e frias, embora haja um predomínio de comprometimento relacionado às funções cognitivas frias. (13).

Cabe ressaltar que a observação de desatenção durante o exame neuropsicológico (que habitualmente demora várias horas) é bastante útil no diagnóstico, mesmo quando os testes formais para avaliar capacidade atencional não proporcionam resultados esclarecedores.

Além de desempenhar a função de auxílio diagnóstico, a avaliação neuropsicológica pode ser útil para acompanhar os efeitos terapêuticos do uso de psicoestimulantes. Alguns estudos já demonstraram melhora importante de funções executivas (envolvendo a capacidade de planejamento e flexibilidade mental, atenção e vigilância e do controle inibitório) com o uso regular de psicoestimulante (14).

E.3. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Após a reformulação diagnóstica proposta na quinta edição do DSM, o transtorno do espectro autista passou a ser considerado como um continuum. Tais mudanças levaram a uma maior ênfase na avaliação neuropsicológica em casos de TEA, uma vez que ela auxilia na caracterização do perfil cognitivo-comportamental do paciente. As manifestações clínicas do TEA geralmente já podem ser percebidas durante a primeira e segunda infância, variando de acordo com os marcos do desenvolvimento. Além disso, a expressão fenotípica depende

fortemente da capacidade cognitiva global (inteligência). Além disso, o desempenho em testes, em particular os de linguagem (pragmática), só pode ser interpretado à luz do QI. Um número significativo de autistas apresenta QI subnormal (15,16).

Frente a um caso de TEA, faz-se necessário identificar a predominância de sintomas: alterações de linguagem, déficit atencional, disfunção executiva, funções senso-perceptivas, habilidades motoras, etc uma vez que isto modifica não apenas a expressão fenotípica, como determina as áreas de maior comprometimento funcional.

Outros transtornos do neurodesenvolvimento como os transtornos da aprendizagem são mais freqüentes nos pacientes com TEA, quando comparados a controles. Transtornos internalizantes como ansiedade e depressão também se apresentam com maiores índices de prevalência nesta população. (17,18,19,20).

Os subtipos não-verbais se configuram como um dos casos mais desafiadores para profissionais de saúde mental da infância e adolescência. Ferramentas utilizadas na avaliação neuropsicológica como o SON-R2 podem auxiliar na mensuração do coeficiente de inteligência nestes casos em que há um comprometimento importante de linguagem. (21).

A avaliação neuropsicológica pode ajudar ainda no diagnóstico diferencial do TEA com distúrbios da comunicação, principalmente no T. Comunicação (DEL) e no T da Pragmática Social (18,22). O DEL também se associa a atraso no desenvolvimento da linguagem não costuma estar associado à comunicação não verbal anormal nem à presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (18). O T. Pragmática Social se caracteriza por uma dificuldade primária com a pragmática, ou o uso social da linguagem e da comunicação. Estas características são semelhantes ao que ocorre no TEA, mas estes pacientes não apresentam o componente de padrões restritos/repetitivos de comportamento que ocorre no autismo (22).

F. CASO CLÍNICO E BATERIAS FLEXÍVEIS DE EXAME PARA A FAIXA ETÁRIA

AN, sexo masculino, 12 anos, apresenta queixas familiares relacionadas ao processo de aprendizagem. Coleta de dados pregressos revelaram que já na primeira infância, o paciente apresentava hiperatividade importante desatenção marcada em situações que estivem moduladas pelo interesse. Os sintomas se faziam presente fora do ambiente escolar. Não havia qualquer alteração significativa na história gestacional, de parto, desenvolvimento neuropsicomotor e antecedentes pessoais.

Aos cinco anos de idade, por sugestão da psicóloga da escola, AN foi encaminhado para ludoterapia, a qual foi mantida pelo período de 18 meses. Além de não apresentar melhora no comportamento, AN evoluiu com dificuldade de aprendizado, demorando mais que os colegas de classe para adquirir o conhecimento das letras e desenvolvimento de leitura, que inclusive até o momento é evidentemente mais lenta que o esperado para a idade.

Desde o segundo ano do ciclo fundamental, AN é acompanhado por professora particular e fez seguimento fonoaudiológico por 18 meses, a partir dos 7,5 anos.

Apesar de todo o empenho familiar e das professoras, as dificuldades continuavam gerando uma queda importante na auto-estima de AN e prejudicando muito o relacionamento familiar. Durante o quarto ano escolar era tido como preguiçoso, continuava com muitos problemas de comportamento e aprendizado, tendo sido orientada terapêutica familiar.

Em paralelo, a família procurou atendimento médico e na ocasião, então com 10 anos de idade, após diagnóstico de TDAH, AN iniciou terapêutica com imipramina associada a benzodiazepínico. Após dois meses a mãe suspendeu estas medicações por ter havido apenas discreta melhora do quadro de hiperatividade e distração e procurou a opinião de mais dois neurologistas que afastaram o diagnóstico de TDAH.

Continuou a evoluir com dificuldade de aprendizado e continuou distraindo-se com facilidade durante a aula, levantando da cadeira a todo o momento, não esperando a vez para falar e também interrompendo a fala dos outros, antes mesmo do término das questões. No final do sexto ano foi avaliado por neuropsicólogo.

Neste momento, a história clínica detalhada, avaliando a presença e a freqüência dos sintomas e sinais relacionados ao TDAH bem como o déficit da capacidade de organização, planejamento e auto-controle, através dos relatos dos familiares e do adolescente, a aplicação do questionário de triagem SNAP-IV aos pais e professores e confirmação pelos critérios do DSM 5, definiu o diagnóstico do TDAH. O paciente apresentava ainda alguns sintomas de ansiedade, referindo dificuldade para dormir na véspera de provas e nervosismo excessivo durante os testes, sem, no entanto, preencher critério para definição de Transtorno de Ansiedade. O interrogatório para outros sinais que pudessem caracterizar outras comorbidades neuropsiquiátricas também foi negativo.

As alterações mais evidentes nos testes neuropsicológicos aplicados foram diminuição da atenção sustentada (TAVIS, cancelamento), memória operacional (aritmética e digit span) e impulsividade (Stroop). Foram também aplicados vários testes para avaliação da linguagem, leitura e escrita (Teste de nomeação de Boston, Consciência fonologia - Instrumento de avaliação fonológica (CONFIAS), Subteste de fonologia do teste ABFW (repetição de palavras

e nomeação de figuras), Subteste ditado do pró-ortografia Teste de repetição de pseudopalavras - Subtestes das provas de avaliação da leitura (PROLEC).

A leitura mostrou-se notadamente mais lenta que o esperado para a sua idade e tempo de escolaridade, sendo também observada dificuldade na capacidade de decodificação fonológica (reconhecimento de rimas, lentidão no soletrar, mesmo para palavras mais comuns, e formação de novas palavras após retirar uma letra ou sílaba). Durante a leitura, AN apresentava ainda, frequentemente, adivinhação de palavras, trocando, por exemplo, a palavra probabilidade pela palavra problema.

Foram efetuados os diagnósticos de TDAH, forma combinada, e dislexia como comorbidade e solicitada reavaliação neurológica

Foi iniciada terapêutica medicamentosa com estimulante, além de orientação educacional para TDAH e dislexia, sugestões de atitudes para a escola e encaminhamento para atendimento fonoaudiológico especializado em dislexia. A princípio foi mantido também reforço escolar individual com professor particular. Orientamos para que a tarefa e os atendimentos especializados fossem realizados no período de ação do medicamento

Logo após o início do estimulante, AN mostrou grande melhora, passando a controlar melhor os seus impulsos e o déficit atencional. Suas notas melhoraram de modo muito evidente e a melhora geral foi nítida para os familiares, os professores e o próprio paciente.

Os progressos em relação à leitura e à capacidade de decodificação fonológica também foram evidentes, tendo ocorrido aumento da autoestima e diminuição dos sintomas relacionados a ansiedade.

F.1. DISCUSSÃO

Este paciente com quadro de TDAH associado à dislexia pode ser visto como um bom exemplo da necessidade de uma avaliação mais global diante de queixas como distúrbio de aprendizado e alterações comportamentais. O diagnóstico da dislexia também é fundamental para o sucesso da terapêutica do paciente, já que a melhora da capacidade atencional e das funções executivas que ocorrem com o tratamento adequado do TDAH, não permitiria uma evolução satisfatória da criança que, sem a abordagem específica da dislexia, provavelmente perderia durante o seguimento, a motivação rapidamente adquirida após o início da terapêutica farmacológica.

Salientamos a necessidade de uma adequada avaliação diante da queixa de fracasso escolar, averiguando-se a possibilidade de distúrbios indiretamente associados como déficit

auditivo, visual, anemia, presença de doenças crônicas, depressão, ansiedade, situações relacionadas à escola e à família, e também da capacidade de decodificação fonológica, realização de cálculos bem como controle da atenção e da impulsividade.

O diagnóstico e a abordagem fonoaudiológica adequada da dislexia neste paciente, associados à orientação escolar, foram muito importantes para a evolução favorável do caso.

Todavia, o início da terapêutica medicamentosa com o metilfenidato foi fundamental para o sucesso neste paciente, tendo ocorrido uma rápida melhora, perceptível pelos familiares, pela escola e pelo próprio paciente.

A utilização da imipramina com benzodiazepínico neste caso não foi considerada como adequada. Salientamos que a imipramina tem seu papel na terapêutica do TDAH, porém deve ser considerada como uma segunda ou terceira opção, diante da menor eficácia e do maior número de efeitos colaterais. A utilização de um benzodiazepínico está contra-indicada, pois pode determinar prejuízo na memória do paciente.

A definição dos diagnósticos pelo neuropsicólogo permitiu neste caso que pudesse ocorrer uma orientação e terapêutica mais adequadas.

G. CONSIDERAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A avaliação neuropsicológica é parte fundamental da avaliação de crianças com quadros neuropsiquiátricos. Permite uma avaliação mais extensiva e aprofundada de cada paciente, ajudando no estabelecimento de um plano de tratamento.

A avaliação neuropsicológica integra inúmeras informações necessárias sobre o paciente, suas necessidades e perspectivas, assim como fornece diretrizes de como as mesmas podem ser abordadas pelos profissionais, pais e educadores.

O exame neuropsicológico pode ajudar ainda no diagnóstico diferencial de vários transtornos que apresentam sintomas semelhantes. Por fim, a avaliação neuropsicológica pode auxiliar no seguimento dos pacientes em tratamento, quantificando o efeito das intervenções terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

1.Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological Assesment. Oxford University Press. 5th. Ed. Mar 27,2012.

2. Wechsler D. WISC IV - Escala Wechsler de Inteligência para Criança. Primeira edição. Casa do Pasicólogo, 2013**.** Adaptação Brasileira: Fabián Javier Marín Rueda; Ana Paula Porto

Noronha; Fermino Fernandes Sisto; Acácia Aparecida Angeli dos Santos; Nelimar Ribeiro de Castro. Páginas: 243 (Manual Técnico) / 290 (Manual de Instruções para Aplicação e Correção)

3. Bolfer CPM. Avaliação neuropsicológica das funções executivas e da atenção antes e depois do uso do metilfenidato em crianças com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, 2014. Tese (doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4. Duchesne M, Mattos P. Normalization of a computerized visual attention test (TAVIS). Arq Neuropsiquiatr. 1997; 55(1): 62-9

5. Waber DP, Holmes JM. Assessing children's copy productions of the Rey-Osterrieth Complex Figure. J Clin Exp Neuropsychol, 1985; 7(3): 264-80.

6. Alves DC. Caracterização de crianças com dislexia com e sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade Dissertação. 2015. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

7. Germano GD, Reilhac C, Capellini SA, Valdois S. The phonological and visual basis of developmental dyslexia in Brazilian Portuguese reading children.
Front Psychol. 2014. 5:1169.

8. Polanczyk GV, Casella EB, Miguel EC, Reed UC. Attention deficit disorder/hyperactivity: a scientific overview. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(10): 1125-6

9. Bolfer C, Casella EB, Baldo MV, Mota AM, Tsunemi MH, Pacheco SP, Reed UC. Reaction time assessment in children with ADHD. Arq Neuropsiquiatr. 2010; 68(2):282-6.

10. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. Biol Psychiatry. 2005; 57(11):1248-5

11. Yarmolovsky J, Szwarc T, Schwartz M, Tirosh E, Geva R. Hot executive control and response to a stimulant in a double-blind randomized trial in children with ADHD. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017; 267(1):73-82.

12. Skogli EW, Andersen PN, Hovik KT, Øie M. Development of Hot and Cold Executive Function in Boys and Girls With ADHD. J Atten Disord. 2017; 21(4):305-315.

13. Kubas HA, Backenson EM, Wilcox G, Piercy JC, Hale JB. The effects of methylphenidate on cognitive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Postgrad Med. 2012; 124(5):33-48.

14. Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2006; 30(8):1225-45.

15. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. Res Dev Disabil. 2009; 30:1107-1114

16. Sappok T, Bergmann T, Kaiser H, Diefenbacher A. Autism in adults with intellectual disabilities. Nervenarzt. 2010; 81(11): 1333-45.

17. Yael Leitner. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children – what do we know? Frontiers in Human Neuroscience. 2014; 8: 1-8.

18. Lauren J. Taylor • Murray T. Maybery • Luke Grayndler • Andrew J. O. Whitehouse Evidence for Distinct Cognitive Profiles in Autism Spectrum Disorders and Specific Language Impairment. J Autism Dev Disord. 2014; 44:19–30

19. Schiltz H, McIntyre N, Swain-Lerro L, Zajic M, Mundy P. The Stability of Self-Reported Anxiety in Youth with Autism Versus ADHD or Typical Development. J Autism Dev Disord. 2017.

20. Jitlina K, Zumbo B, Mirenda P, Ford L, Bennett T, Georgiades S, Waddell C, Smith IM, Volden J, Duku E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Vaillancourt T, Elsabbagh M. Psychometric Properties of the Spence Children's Anxiety Scale: Parent Report in Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2017.

21. Laros, JA, de Jesus, GR, Karino, CA. Brazilian validation of the nonverbal intelligence test SON-R 2⁄2-7. Aval. psicol. 2013; 12:

22.Taylor LJ &. Whitehouse AJO Autism Spectrum Disorder, Language Disorder, and Social (Pragmatic) Communication Disorder: Overlaps, Distinguishing Features, and Clinical Implications. Australian Psychologist 2016; 51: 287–295.

PSICOESTIMULANTES NA PRÁTICA CLÍNICA: ASPECTOS TEÓRICOS E PRÁTICOS

Daniel Segenreich; Tiago Fernando Figueiredo Santos; Bruno Rabinovici Gherman

Introdução

Os fármacos psicoestimulantes vêm sendo utilizados na prática médica já por um longo tempo. Embora atualmente associamos seu uso ao tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), os psicoestimulantes historicamente já foram utilizados para outras finalidades terapêuticas. Em 1933, a benzedrina foi introduzida na prática médica como um broncodilatador. Sua utilização com esta finalidade foi a seguir questionado em função de seus efeitos colaterais psicoativos euforizantes. Entretanto, em função dos resultados positivos sobre os estados de alerta e vigília, teve seu uso subsequentemente aprovado pelo FDA em 1936 para tratamento de narcolepsia[1].

Os estudos com metilfenidato começaram a ser mais expressivos e consistentes a partir da década de 50. Entretanto, durante estes anos, o uso de metilfenidato foi estudado e aprovado para tratamento de estados depressivos, fadiga e astenia crônica. Apenas no final dos anos 60 os estudos mais consistentes sobre o uso de metilfenidato em crianças hiperativas (portadoras, do que se denominava na época, de reação hipercinética da infância) foram realizados. Durante os anos e décadas seguintes houve então a consolidação do uso de psicoestimulantes para o tratamento do TDAH, tanto em crianças quanto em adultos.

Até o final da década de 90, o tratamento de TDAH com psicoestimulantes era realizado utilizando-se metilfenidato, ou outras medicações estimulantes, tais como a dexanfetamina, em formulações de liberação imediata ou de liberação intermediária. No Brasil, entretanto, apenas o metilfenidato de liberação imediata era então aprovado. A partir dos anos 2000 este cenário sofre uma mudança significativa com a formulação e introdução de medicações estimulantes de liberação longa.

A partir deste momento, tanto no Brasil quanto em diversos outros países, passamos a dispor de metilfenidato em formulações que chegam a durar 8 horas, ou mesmo 12 horas diária. O desenvolvimento destas tecnologias foi essencial para melhorar o tratamento e especialmente a adesão dos pacientes ao tratamento.

Atualmente no Brasil, o uso de psicoestimulantes na prática clínica é aprovado para tratamento de TDAH, narcolepsia e tratamento de sonolência residual em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Para o tratamento de TDAH apenas o metilfenidato (em suas diferentes formulações) e a lisdexanfetamina estão aprovados. O modafinil não possui indicação para o tratamento de TDAH, porém possui resultados positivos no tratamento de narcolepsia e sonolência excessiva diurna.

A eficácia dos psicoestimulantes para o tratamento de TDAH é bastante alta. Em meta-análise que investiga a eficácia de estimulantes para o tratamento de TDAH, Faraone reportou achados de que tanto as formulações de liberação imediata quanto as de longa ação possuem tamanho de efeito significativamente maior que placebo ou mesmo as medicações não estimulantes[2].

Por sua vez, o modafinil demostrou ser eficaz no tratamento de sonolência excessiva diurna consequente a três diferentes estados/patologias: em pacientes com apnéia obstrutiva do sono, em indivíduos com transtornos do sono que trabalham em turnos/plantões e em pacientes com narcolepsia. Porém não foi eficaz para tratamento de fadiga e sonolência em pacientes com outras doenças neurológicas (doença de Parkinson, por exemplo)[3]. Embora não tenha indicação formal, recente meta-análise mostrou benefício do uso de modafinil em episódios depressivos agudos, em que a presença de sonolência, prostração e fadiga é significativa[4].

Os psicoestimulantes atualmente aprovados para uso na prática clínica são os seguintes: metilfenidato, lisdexanfetamina e modafinil. O metilfenidato é vendido no Brasil com os nomes comerciais de Ritalina, Ritalina LA e Concerta. A lisdexanfetamina (pró-droga inativa) é comercializada com o nome de Venvanse, enquanto o modafinil é fabricado com o nome comercial de Stavigile.

O objetivo principal deste capítulo é apresentar os principais psicoestimulantes utilizados pelo médico em sua prática clínica diária. O enfoque será dado às indicações para tratamento de transtornos ou síndromes neuropsiquiátricas. Não serão abordados aspectos relacionados ao uso de estimulantes ilícitos, tais como cocaína, ecstasy ou metanfetamina. Também não será abordado de forma específica o uso de substâncias como cafeína ou taurina. Embora sejam lícitas, atualmente não costumam ser incluídas em protocolos formais de tratamento. Mais detalhadamente, os objetivos deste capítulo podem ser explicitados da seguinte forma:

- Identificar quais são as principais substâncias psicoestimulantes utilizadas na prática clínica, com foco em neuropsiquiatria;

- Compreender o mecanismo de ação destas substâncias, reconhecendo pontos em comum e especificidades de cada uma;
- Conhecer aspectos introdutórios sobre farmacocinética destas substâncias que possam ser relevantes para prática clínica;
- Reconhecer as principais indicações para utilização clínica dos psicoestimulantes;
- Aprender aspectos práticos de utilização destas substâncias na prática médica;
- Reconhecer principais efeitos adversos de curto e longo prazo;
- Identificar quais situações clínicas podem predizer uso abusivo de estimulantes para que esta situação seja prevenida/tratada pelo médico responsável.

1. Mecanismo de ação dos principais psicoestimulantes utilizados no Brasil

De uma forma geral, podemos dizer que os psicoestimulantes agem inibindo a recaptura de dopamina, aumentando suas concentrações na fenda sináptica. Também agem estimulando a liberação de vesículas de catecolaminas. O resultado desta atuação é o aumento dos tônus dopaminérgico e noradrenérgico centrais. Os efeitos clínicos desejados e também os adversos dependem de qual região cerebral foi ativada. O aumento periférico de tônus adrenérgico também é comum e pode se associar ao efeitos adversos adrenérgicos típicos destas medicações.

Os psicoestimulantes atuam sobre neurônios de diversas regiões cerebrais. De especial importância, podemos citar os núcleos da base (*especialmente o núcleo accumbens*) e região cortical pré-frontal[5]. A ação sobre cada região e as respostas clínicas esperadas estão resumidas no Quadro 1.

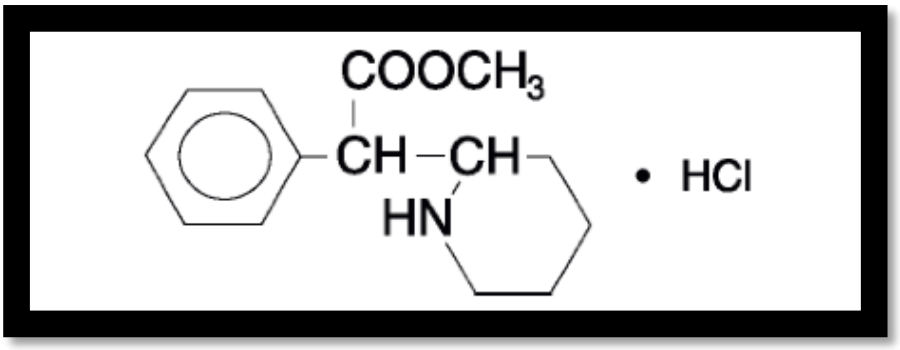
Quadro 1. Regiões cerebrais associadas à ação dos psicoestimulantes e respectivos efeitos clínicos desejados

Funções cognitivas	Circuito neuroanatômico	Atuação
Circuito de recompensa	Área tegmentar ventral (região mesolímbica) →→ *Núcleo Accumbens*	Ativação facilita processos de reconhecimento de recompensas, estimula motivação e aprendizagem
Atenção seletiva e sustentada	Neurônios com projeção para regiões corticais pré-frontais	Ativação facilita seleção mais adequada de foco atentivo, sustentação de atenção e inibição de respostas precipitadas.
Alerta e vigília	Neurônios que se projetam para sistema reticular ativador ascendente	Ativação desta região facilita a manutenção de estados de alerta e vigília.

Embora possuam pontos semelhantes de ação, cada substância estimulante aqui examinada possui peculiaridades e estas serão descritas em seguida.

1.1. Metilfenidato

Figura1. Fórmula química do Metilfenidato

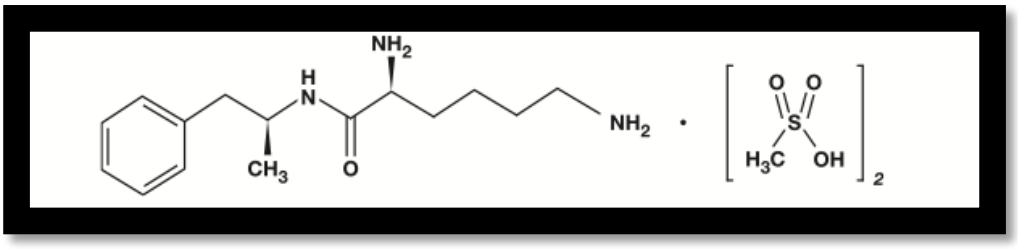


O metilfenidato (MFDO) se liga aos transportadores pré-sinápticos de dopamina e noradrenalina, inibindo a ação destes transportadores. A inibição de recaptura de dopamina é mais expressiva que a inibição de recaptura de noradrenalina. A consequência direta desta ação é o aumento de disponibilidade em fenda sináptica de dopamina e noradrenalina e desta forma o aumento do tônus dopaminérgico e noradrenérgico. Além disso, o MFDO exerce um efeito discreto de inibição da enzima monoamina oxidase (MAO). Diferente do que ocorre com a lisdexanfetamina, o MFDO não atua promovendo liberaçãoo direta de monoaminas em fenda

sináptica. Desta forma, pode-se dizer que sua ação é mais expressiva sobre sistemas dopaminérgicos.

1.2. Lisdexanfetamina

Figura 2. Fórmula química da Lisdexanfetamina

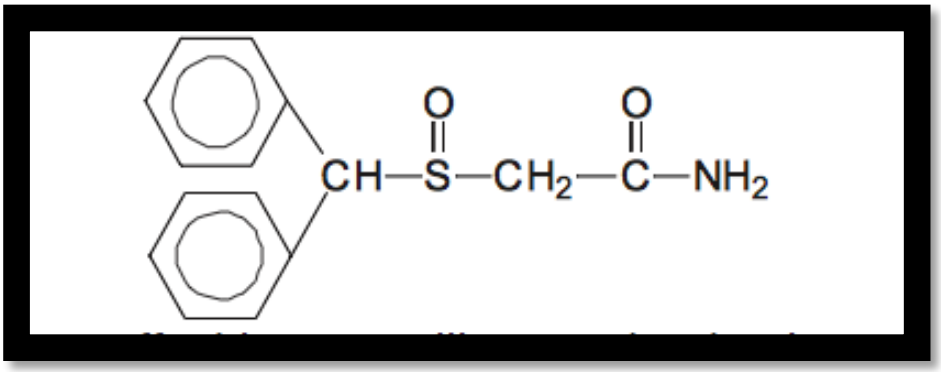


A dexanfetamina (D-anfetamina) é o formato de substância ativa da lisdexanfetamina. É uma amina simpaticomimética com atividade estimulante que possui ações dopaminérgica e noradrenérgica centrais. Seu mecanismo de ação envolve tanto a inibição da recaptura da dopamina e noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos quanto a estimulação direta de liberação de vesículas contendo monoaminas por neurônios pré-sinápticos diretamente na fenda sináptica. Esta última é possivelmente a maior diferença do mecanismo de ação do metilfenidato e da lisdexanfetamina.

A LDX foi lançada no Brasil em 2011. Diferente do que ocorreu, por exemplo, nos Estados Unidos e Canada seu lançamento não foi precedido pelo lançamento de outros sais derivados anfetamímicos. Sendo assim, curiosamente, não temos nas farmácias brasileiras qualquer derivado anfetamínico de curta duração aprovado para tratamento de TDAH.

1.3. Modafinil

Figura 3. Fórmula química do Modafinil



O modafinil é um psicoestimulante não anfetamínico que foi introduzido no mercado europeu no início dos anos 90, mais precisamente na França. Por muito tempo seu mecanismo de ação não era completamente esclarecido. Apenas no início dos anos 2000, a partir de novos estudos em modelos animais, alguns mecanismos de ação do modafinil se tornaram mais claros. Sabe-se que o modafinil age tanto sobre o transportador pré-sináptico de dopamina (DAT 1) quanto sobre os receptores alfa-agonistas centrais. Como resultado, sabemos que o modafinil age aumentando também o tônus dopaminérgico e noradrenérgico centrais. Em revisão publicada em 2008, Minzenberg e Carter detalharam todos os recentes estudos que investigaram os mecanismos de ação do modafinil[6].

2. Farmacocinética

2.1. Metilfenidato

O metilfenidato (MFDO) possui absorção rápida por via oral e praticamente em sua totalidade. A administração da medicação em conjunto com a ingesta de alimentos pode interferir na velocidade da absorção, porém não na quantidade absorvida. A ação da droga se inicia em aproximadamente 15 a 30 minutos após sua ingesta, ocorrendo pico plasmático em cerca de duas horas. Tem duração de ação entre três e quatro horas. Apresenta metabolismo a nível microssomal hepático, caracterizando metabolização por primeira passagem hepática. A excreção ocorre, quase em sua totalidade, pelos rins. Praticamente toda quantidade ingerida é transportada sob a forma livre no plasma, atravessando de forma rápida a barreira hematoencefálica[7].

2.1.1. Tecnologias de liberação de MFDO – Formulações de longa ação

A cápsula de Ritalina LA (*Long Action*), contém metilfenidato com liberação programada através de tecnologia *Spheroidal Oral Drug Absorption System* (SODAS). Nesta tecnologia, cerca de 50% da substância é liberada de forma imediata, permitindo a rápida ação terapêutica, e o restante é formulado em grânulos que apresentam um revestimento protetor que retarda absorção e início de ação. Desta forma, o MFDO-SODAS possui uma tecnologia de liberação bimodal com o segundo pico sendo atingido cerca de 4 horas após a ingesta. Este mecanismo permite, em muitos casos, que a administração do MFDO seja de apenas uma dose única diária.

Além do MFDO-SODAS, o metilfenidato também está presente em outra formulação de liberação programada. Com o nome comercial de Concerta, esta tecnologia utiliza o mecanismo OROS (*Osmotic Controlled-Release Delivery System*) de liberação em sua cápsula.

A liberação do metilfenidato através da tecnologia OROS ocorre em diferentes fases que se sucedem ao longo do dia. Na primeira fase, o MFDO é liberado de forma imediata (MFDO que compõe o revestimento externo da capsula). Um total de 22% de MFDO presente na apresentação utilizada é liberado nesta fase inicial. Este tipo imediato de liberação proporciona uma rápida concentração plasmática atingindo assim a dose terapêutica. A segunda fase de liberação é controlada osmoticamente através de tecnologia OROS que está localizada na parte mais central do comprimido. Os comprimidos liberam o fármaco através de orifícios fabricados a *laser*, assegurando uma liberação progressiva e controlada da substância, por um período aproximado de 12 horas[7].

2.2. Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina (LDX) é um estimulante de longa ação administrado em um formato de pró-droga. Desta forma, não apresenta ação terapêutica até que seja hidrolisada e convertida em L-lisina e D-anfetamina (substância farmacologicamente ativa). A administração por via oral garante uma absorção rápida, apresentando pico plasmático cerca de 3,5 horas após a tomada. O efeito terapêutico atinge, em média, cerca de 12-14 horas.

Diferente do que ocorre com outros estimulantes de longa ação, a LDX não é liberada gradativamente, ou em fases. Sua ação prolongada se deve à sua forma inativa (pró-droga). É assim considerada mais segura, com menor risco de abuso, especialmente quando comparada às formulações anfetamínicas de curta ação[7,8] De acordo com recomendações do fabricante, a lisdexanfetamina não sofre interferência dos alimentos em sua absorção. Pode ainda, em determinadas situações, ser dissolvido em água para facilitar a administração.

A LDX não é metabolizada pelo sistema microssomal P450 e é eliminada na urina em quase sua totalidade. A meia vida de eliminação plasmática é de menos de uma hora. Em função destas características farmacocinéticas, possui pouco potencial de interação medicamentosa[9].

2.3. Modafinil

O modafinil é administrado em formato racêmico. Ambos os enantiômeros são ativos e equipotentes, porém apresentam diferenças em suas farmacocinéticas. O modafinil é

rapidamente absorvido após única ou múltiplas doses orais, atingindo concentrações máximas no plasma entre 2-4 h após sua administração. A presença de alimentos trato gastrointestinal pode alentecer sua absorção porem não reduz o total que será absorvido. Sua meia-vida é de 12-15 horas, o que permite a utilização do modafinil em um esquema de administração de uma dose diária. Sua metabolização/eliminação é hepática e excreção é sobretudo renal. Estudos sobre interação medicamentosa mostraram interação significativa com etinilestradiol e triazolam. Não há relato de interações significativas com metilfenidato, dexanfetamina ou warfarina[10].

3. Indicações

Historicamente, as substâncias estimulantes vêm sendo usadas para as mais diversas finalidades. A indicação e utilização de psicoestimulantes na prática médica também sofreu muitas modificações ao longo do último século. Já teve indicação para tratamento de fadiga e astenia, controle de apetite, como potencializador de antidepressivos para tratamento de episódios depressivos, como broncodilatadores e etc. Entretanto, em função de estudos mais precisos sobre eficácia e risco, suas indicações se tornaram mais específicas. Nesta seção revisaremos as indicações clínicas bem estabelecidas. Informações sobre novos estudos e possíveis novas indicações também serão discutidas de forma abreviada.

4.1. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Tanto o metilfenidato como a lisdexanfetamina são consideradas substâncias de primeira linha para o tratamento de TDAH. Ambas atuam de forma eficaz sobre os sintomas cardinais do TDAH, sobretudo melhorando capacidade de selecionar foco atentivo, sustentar atenção, inibir respostas precipitadas e inadequadas e melhor controlar sintomas de hiperatividade. Embora existam ensaios clínicos mostrando eficácia de modafinil para o tratamento de TDAH, seu uso não é oficialmente indicado e por isso deve ser inicialmente evitado.

O tratamento de TDAH com psicoestimulantes é aprovado tanto em crianças a partir de 6 anos de idade, quanto em adolescentes e adultos. O tratamento, entretanto, deve ser conduzido por um médico especializado, e também por uma equipe multidisciplinar. Detalhes mais específicos sobre tratamento e acompanhamento de pacientes com TDAH podem ser obtidos no capítulo sobre este tema.

Em crianças e adolescentes com TDAH e Transtornos disruptivos do comportamento, especialmente quando apresentam agressividade, o tratamento com psicoestimulantes se mostrou benéfico. Recente diretriz canadense mostrou que os psicoestimulantes devem ser preferidos nesta população[11]. Entretanto, poucos achados são consistentes para justificar o tratamento monoterápico com psicoestimulantes para crianças portadoras apenas de transtornos disruptivos.

4.2. Transtornos do Sono - Hipersonias

O modafinil é atualmente considerado uma das medicações de primeira linha para o tratamento de narcolepsia. Ensaios clínicos mostraram que o uso de modafinil em um regime de administração dupla diária (manhã e noite) é mais eficaz para o controle dos sintomas diurnos e também noturnos. Embora alguns estudos utilizem doses de 600mg/dia para melhor eficácia, a dose máxima aprovada pelo FDA é de 400mg/dia. Atualmente o modafinil é aprovado para uso apenas em população adulta. O uso em população pediátrica é considerado "off-label". Não existem estudos conclusivos sobre eficácia de modafinil para o tratamento de Hipersonia idiopática (HI), porém é frequente que ele seja utilizado como tentativa de tratamento da HI[12]. As diretrizes brasileiras para o tratamento de narcolepsia também corroboram a escolha do modafinil como tratamento de primeira linha, porém salientam que o modafinil costuma ser ineficaz para o tratamento de cataplexia. Desta forma, a indicação de monoterapia com modafinil é feita para o tratamento de narcolepsia tipo 2, enquanto a narcolepsia tipo 1 (na presença de cataplexia) deve ser manejada com associação de antidepressivos, sobretudo tricíclicos[13]. O modafinil também está aprovado para o tratamento de sonolência diurna em pacientes com apnéia obstrutiva de sono e indivíduos que trabalhem em turnos.

O metilfenidato é aprovado também para o tratamento de narcolepsias. Segundo as diretrizes brasileiras para tratamento de narcolepsias, o metilfenidato de liberação prolongada pode ser considerado como sendo a segunda opção para o tratamento de narcolepsias.

4.3. Transtorno Compulsivo Alimentar

Recentemente, ainda no início de 2015, a lisdexanfetamina (LDX) foi aprovada nos Estados Unidos pelo FDA para o tratamento do transtorno de compulsão alimentar periódica, porém somente em casos moderados a graves[14]. Entretanto, esta indicação ainda não é regulamentada aqui no Brasil. O uso de LDX não é aprovado com o objetivo de promover apenas de perda de peso, ou mesmo para tratamento de obesidade. Outros psicoestimulantes,

incluindo metilfenidato ou modafinil, não têm indicação para tratamento de transtornos de compulsão alimentar.

4.4. Novos estudos para outras possíveis indicações

A utilização de psicoestimulantes associados aos antidepressivos para o tratamento de transtornos de humor é um tema bastante controverso. Existe uma aposta de que psicoestimulantes possam ter ação positiva sobre sintomas "*TDAH like"* presentes em outros transtornos[15]. Também se postulou que poderiam ser usados como potencializadores para o tratamento de depressão em pacientes com resposta parcial aos antidepressivos.

Infelizmente os resultados obtidos até o momento são pouco consistentes sobre o benefício dos psicoestimulantes para estas finalidades. Contrariando as expectativas, recente ensaio multicêntrico testando o uso de LDX (como potencializador) para tratamento de adultos com episódios depressivos e resposta insuficiente ao tratamento antidepressivo não mostrou resultados positivos[16]. Embora possam ser utilizados em pacientes portadores de TDAH e a comorbidade depressão, os psicoestimulantes não possuem indicação oficial de uso para tratamento de episódios depressivos, mesmo como potencializadores de antidepressivos.

Recente revisão também foi bastante cautelosa na indicação de psicoestimulantes para tratamento de fadiga em pacientes com neoplasias. Embora haja resultados positivos na utilização de metilfenidato, os resultados ainda não são completamente consistentes e a mensuração de risco ainda deve ser corretamente avaliada[17].

4. Aspectos práticos e posologia

A recomendação para o tratamento farmacológico de TDAH em crianças, adolescentes e adultos é bastante próxima. Deve-se iniciar com as doses mínimas e gradativamente aumentar conforme a necessidade (buscando assim a eficácia completa no controle de sintomas) e melhor tolerabilidade possível.

No Brasil a lisdexanfetamina é formulada em cápsulas contendo três apresentações diferentes. A dose mais baixa é de 30mg, a intermediária contém 50mg e a cápsula com dose mais alta é de 70mg. O fabricante recomenda que a dose inicial administrada seja de 30mg preferencialmente pela manhã. A titulação da dose deve ser feita com cuidado, de forma gradativa, em função de eficácia e tolerabilidade. A dose máxima, orientada pela bula do fabricante, é de 70mg por dia. Deve ser administrada apenas uma vez ao dia, seguindo as características farmacocinéticas da medicação.

O metilfenidato, na sua formulação de curta ação, deve ser usado nas doses entre 0,4 e 1,3mg/Kg/dia, em duas a três tomadas diárias. Vale ressaltar que o efeito é dose dependente. Geralmente, recomenda-se iniciar com 5mg (1 ou 2 vezes ao dia) e progredir a dose em 5 a 10mg semanais. A interrupção da progressão deve-se basear no surgimento de efeitos colaterais intoleráveis[18]. É recomendado que a última dose não seja administrada após as 18 horas. A apresentação atual do metilfenidato de liberação imediata no Brasil é de comprimidos contendo 10mg da substância.

O metilfenidato SODAS (*Ritalina LA*) tem apresentações com cápsulas contendo 10, 20, 30 ou 40mg da substância. Geralmente se indica a administração de uma dose diária. Entretanto, para alguns pacientes adultos que apresentam sintomas de TDAH ao longo de todo o dia, é possível que se tenha necessidade de acrescentar uma dose da medicação no início da tarde. De qualquer forma, esta indicação deve ser orientada pelo médico, após avaliação dos perfis de eficácia e de tolerabilidade iniciais.

O metilfenidato OROS (*Concerta*) é comercializado no Brasil em apresentações de cápsulas revestidas contendo 18, 36 e 54mg da substância. Para manter as propriedades farmacocinéticas da medicação, o MFDO OROS deve ser ingerido com água e não deve ser partido, mastigado ou amassado. Sua titulação deve ser feita com os mesmos cuidados que os citados anteriormente. A dose inicial de 18mg costuma ser ineficaz para crianças mais velhas ou adultos. As doses de 36 e 54 mg costumam mostrar maior eficácia. Em adultos, é possível chegar à dose de 72mg/dia, utilizando-se 2 comprimidos de 36mg pela manhã, ou 1 comprimido de 54mg junto a um comprimido de 18mg.

Para o tratamento de transtornos do sono com hipersonia (anteriormente descritos), a primeira escolha é o modafinil. O modafinil é vendido sob apresentações de comprimidos revestidos nas doses de 100 e 200mg. Deve ser administrado inicialmente, também pela manhã em dose única. Em alguns casos, dependendo da intensidade e persistência dos sintomas, pode ser utilizado em duas doses diárias, sendo a primeira pela manhã e a segunda no início da tarde. Geralmente, a dose recomendada para o uso é de 200mg, podendo ser aumentada, quando necessário, até 400mg.

5. Efeitos Adversos

Os psicoestimulantes costumam ser bem tolerados tanto por populações infanto-juvenis quanto por adultos. Mesmo assim, é fundamental reconhecermos quais são os efeitos colaterais adversos mais frequentes e também quais são possivelmente graves.

Em crianças, os eventos adversos mais comuns são cefaleia, hiporexia, dor abdominal, insônia e episódios de vômitos. Após um ano, também pode ser verificado perda de peso[19]. Geralmente estes eventos adversos costumam ser leves e são bem tolerados. Frequentemente cedem após alguns dias. Para melhorar tolerabilidade, é possível que o médico tenha que diminuir a dose ou fazer a titulação de forma mais lenta. Quando for necessário, pode ser feita a troca de medicação. A utilização de psicoestimulantes em crianças e adolescentes não costuma se associar à achados cardiovasculares importantes. Entretanto, pacientes que já tenham qualquer achado clínico cardiovascular devem ser monitorados regularmente por um clínico ou mesmo, quando necessário, um cardiopediatra.

Em adultos, o metilfenidato está associado ao aumento discreto dos níveis pressóricos (aproximadamente 3 mmHg na sistólica e diastólica) e na freqüência cardíaca (cerca de 5 bpm), mesmo no uso em curto prazo[20]. Nesta população, a pressão arterial e a freqüência cardíaca devem ser monitoradas antes e durante o tratamento com estimulantes. Para os pacientes que apresentam história familiar de doença cardiovascular, deve-se investigar história prévia de palpitações, síncope, intolerância a exercício físico, dor precordial ou história familiar de morte súbita. Exame físico direcionado ao sistema cardiovascular deve ser realizado antes e durante o uso desta classe de medicações. Estas recomendações são consistentes independente do tipo de estimulante prescrito.

O uso de psicoestimulantes foi associado, durante muitos anos, ao aparecimento ou piora de tiques e estereotipias. Entretanto, em recente revisão e meta análise, não se encontraram dados consistentes de associação de uso de psicoestimulantes e surgimento ou piora de tiques. Os autores sugerem que o surgimento ou piora de tiques em pacientes que estão usando psicoestimulantes ocorre ao acaso[21].

O Modafinil é muito bem tolerado. Existem alguns relatos na literatura médica sobre eventos adversos com modafinil. Entretanto são esporádicos e incomuns. Chama atenção apenas o aumento de irritabilidade e agressividade verbal, bem como indução de mania, observados em dois relatos de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tratados com modafinil[22,23].

6. Uso inadequado e abuso

Embora sejam evidentes os benefícios trazidos pelo correto tratamento com psicoestimulantes de transtornos como o TDAH e a narcolepsia, existe muita preocupação sobre o uso inadequado ou abuso destas substâncias por indivíduos que não têm indicação de uso[24].

Diferente de drogas ilícitas que geralmente são utilizadas com o intuito de mudar o estado de consciência, e ter sensação de barato, o uso inadequado de psicoestimulantes lícitos têm outras motivações. Em estudo[25] realizado com população de estudantes de graduação de uma faculdade americana, os principais motivos alegados para uso de estimulantes sem indicação médica foram: (1) aumentar concentração; (2) aumentar alerta; (3) facilitar o aprendizado.

O uso inadequado de psicoestimulantes pode trazer consequências graves e deve ser evitado. Algumas estratégias podem ser utilizadas pelos médicos especialistas para evitar o uso inadequado ou mesmo o abuso. As formulações de longa ação costumam trazer menos efeitos euforizantes e são menos reforçadoras. Desta forma, frequentemente são menos associadas a abuso quando comparadas às formulações de curta ação. As formulações de longa ação também permitem um maior controle de prescrição feito pelo médico. É mais fácil monitorar um paciente fazendo uso de uma medicação utilizada na dose de 1 comprimido por dia que controlar o uso de uma medicação ministrada em dose de 6 comprimidos por dia.

Cabe ao médico também conversar com o paciente, regularmente nas consultas, sobre risco de uso excessivo, abuso ou uso inadequado. O médico, sempre que possível, deve exercer práticas de psicoeducação durante consultas, com intuito de ensinar o paciente sobre seu tratamento, incentivar adesão e coibir uso abusivo ou inadequado de psicoestimulantes.

8. Considerações finais – Revisão dos pontos significativos

- Os Psicoestimulantes são muito eficazes no tratamento de TDAH, narcolepsias, sonolência excessiva diurna e transtorno compulsivo alimentar.
- De uma forma geral, seu principal mecanismo de ação consiste em aumentar tônus dopaminérgico e noradrenérgico centrais através de inibição de transportador de dopamina e estimulação de liberação de monoaminas em fenda sináptica.
- A escolha do adequado estimulante, bem como dose e formulação, dependem de diversas variáveis, tais como: (1) diagnóstico; (2) características do paciente (peso, idade, história clínica e etc); (3) perfil de tolerabilidade e sensibilidade do paciente.
- A correta introdução e titulação progressivas diminuem chances de eventos adversos e facilitam adesão inicial.
- São medicações bastante seguras. Os eventos adversos tendem a ser leves e costumam ceder depois dos primeiros dias de manutenção do tratamento.
- O uso inadequado e abuso são comuns em populações específicas. Deve-se observar de perto pacientes submetidos à ambientes de muita competição, que podem abusar do

estimulante com intuito de aumentar tempo total de alerta e concentração. Geralmente têm a impressão de melhora de aprendizado.

- Cabe ao médico coibir uso inadequado e abuso. Algumas estratégias são reconheciadas: (1) uso de formulações de longa ação; (2) controle de prescrição; (3) psicoedução de pacientes.

Referências

1. Prinzmetal M, Bloomberg W (1935) The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA.* 105(25):2051-2054.
2.
3. Faraone SV (2009) Using Meta-anaysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. P T. 34(12):678-94
4.
5. Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, Han X, Dong Y (2013) Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013.
6.
7. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH (2013) Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 74(11):1101-7.

8. McCreary AC, Müller CP, Filip M (2015) Psychostimulants: Basic and Clinical Pharmacology. Int Rev Neurobiol. 120:41-83.

9. Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacology. 33(7):1477-502.

10. Swanson JM, Volkow ND (2002) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. Behav Brain Res. 130: 73-8.

11. Blick SK, Keating GM (2007) Lisdexamfetamine. Paediatr Drugs. 9(2):129-35

12. Krishnan S, Montcrief S (2007) Toxicity profile of lisdexamfetamine dimesylate in three independent rat toxicology studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 101(4):231-40.

13. Krishnan S, Moncrief S (2007) An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes. Drug Metab Dispos. 35(1):180-4.

14. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, Feldman M, Bélanger SA, Steele MM, e cols.

(2015) Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. Can J Psychiatry. 60(2):62-76.

15. Khan Z, Trotti LM (2015) Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia. Chest. 148(1):262-73.

16. Alóe F, Alves RC, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M e cols (2010) Brazilian guidelines for the treatment of narcolepsy. Rev Bras Psiquiatr. 32(3):305-14.

17. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. (2016) Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. Neuropsychopharmacology. 41(5):1251-60.

18. Sinita E, Coghill D (2014) The use of stimulant medications for non-core aspects of ADHD and in other disorders. Neuropharmacology. 87:161-72.

19. Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, e cols. (2016) Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Affect Disord. 206:151-160.

20. Yennurajalingam S, Bruera E (2014) Review of clinical trials of pharmacologic interventions for cancer-related fatigue: focus on psychostimulants and steroids. Cancer J. 20(5):319-24.

21. Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 36(10 Suppl):85S–121S

22. Clavenna A, Bonati M (2014) Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. Arch Dis Child. 99(9):866-72.

23. Godfrey J (2009) Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. J Pharmacol. 23: 194-205.

24. Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Coughlin CG, Leckman JF e cols. (2015) Meta-Analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 54(9):728–736.

25. Vorspan F, Warot D, Consoli A, Cohen D, Mazet P (2005). Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy. Am J Psychiatry 162: 813–814

26. Ranjan S, Chandra PS (2005). Modafinil-induced irritability and aggression? A report of 2 bipolar patients. J Clin Psychopharmacol 25: 628–629.

27. Kollins SH (2007) Abuse liability of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Am J Addict. 16 Suppl 1:35-42

28. Teter CJ, McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, Guthrie SK (2005) Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. J Am Coll Health. 53:253-262.

PSICOESTIMULANTES

Daniel Segenreich; Tiago Fernando Figueiredo Santos; Bruno Rabinovici Gherman.

1. Introdução

A classe dos psicoestimulantes abrange um amplo número de substâncias com efeitos simpaticomiméticos, cujos efeitos podem incluir desde a melhora no estado de alerta, foco atentivo e sustentação de atenção até efeitos potencialmente negativos como hiperforia, hiporexia e sintomas ansiosos.

Com intuito apenas de sistematizar e facilitar o estudo deste tema, podemos separar as substâncias psicoestimulantes em três grupos: (1) Medicações pertencentes ao grupo dos psicoestimulantes, regulamentadas para o uso na prática clínica; (2) Substâncias com propriedades psicoestimulantes liberadas para o consumo da população, sem a necessidade de indicação médica; (3) Substâncias psicoestimulantes não aprovadas para consumo (substâncias de uso ilícito).

Atualmente no Brasil podemos destacar três medicações do primeiro grupo que são frequentemente usadas na prática clínica. São elas: metilfenidato, lisdexanfetamina e modafinil. Entre as principais substâncias com ação psicoestimulante que podem ser consumidas sem controle médico (grupo 2) podemos citar a cafeína e a taurina. Por último, dentre as substâncias ilícitas estimulantes, devemos citar a cocaína, MDMA e metanfetaminas como sendo as de uso mais comum e expressivo em nosso meio.

A utilização de substâncias estimulantes tem sido alvo frequente de debates e controvérsias. A literatura médica define de forma bastante precisa as indicações e contraindicações do uso de estimulantes. Neste capítulo discutiremos as principais informações necessárias para embasar o uso correto dos estimulantes na prática clínica.

2. Objetivos do capítulo

- Fornecer informações sobre as principais substâncias da classe dos psicoestimulantes que são utilizadas em nossa prática clínica. Para cada substância são descritos seu mecanismo de ação, dados de sua farmacocinética, indicações clínicas e eventos adversos.

- Discutir o uso de substâncias estimulantes liberadas para o consumo – Foco em cafeína.
- Descrever características associadas ao uso abusivo e inadequado de substâncias estimulantes.
- Fornecer informações sobre as principais substâncias estimulantes ilícitas consumidas em nosso meio. Para cada substância são descritos seu mecanismo de ação, dados de sua farmacocinética e particularidades em seu uso abusivo e dependência.
- Discutir alguns tópicos básicos sobre tratamento de abuso/dependência de estimulantes.

3. Histórico

O consumo de substâncias estimulantes com o objetivo de estender períodos de vigília e melhorar o desempenho de diversas atividades que requerem atenção ocorre há séculos. Documentos que remontam ao século XI registram que povos africanos e do Oriente Médio já usavam comumente uma folha de mascar que continha catinona (substância pertencente à classe das anfetaminas) denominada *Khat.* Já naquela época muitos pais ofereciam o *Khat* aos seus filhos acreditando em sua ação sobre a melhora de seu desempenho acadêmico. Ainda hoje, este produto é utilizado legalmente em vários países orientais.

O início da utilização de substâncias estimulantes na prática clínica ocidental é impreciso. Entretanto, podemos citar alguns marcos históricos importantes na prática médica em geral.

A primeira medicação que deve ser citada é a Benzedrina. A benzedrina é uma droga sintética (beta-fenilisopropilamina) com efeitos farmacológicos semelhantes ao da efedrina e da adrenalina. Em 1933 a benzedrina foi inicialmente aprovada e comercializada com a finalidade de ser utilizada de forma inalatória, como um broncodilatador. Relatos subsequentes de euforia e agitação fizeram com que fosse proscrita para esta finalidade sendo substituída por outros compostos que apresentavam menor intensidade de ação psicoativa. Em 1935, Prinzmetal e Bloomberg pesquisaram os efeitos da benzedrina e sua possível indicação para o tratamento de narcolepsia e em 1936, o *Food and Drug Association* (FDA) aprovou o uso da benzedrina para uso na prática médica. Nesta época, foram publicados os primeiros estudos relevantes sobre o uso de benzedrina para o tratamento de crianças com distúrbios neurológicos.

Quase vinte anos depois, em 1954, foram feitos os primeiros relatos sobre o uso do metilfenidato como medicação adjuvante para tratamento de estados depressivos. Um ano depois, já em 1955, teve seu uso regulamentado pelo FDA. Durante os próximos anos diversos relatos médicos foram feitos sobre o uso de metilfenidato em estados depressivos e de fadiga/astenia crônica. Apenas a partir do final da década de 60 novos estudos sobre uso de metilfenidato em crianças hiperativas e desatentas foram realizados.

A partir da década seguinte, até os dias de hoje, os psicoestimulantes (em seguida ao metilfenidato podemos citar a dextroanfetamina, por exemplo) foram repetidamente estudados para uso em diversas condições. Entretanto, até hoje, seu uso é especialmente indicado para o tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e para Narcolepsia. No Brasil, até o momento, não há indicação formal de uso de psicoestimulantes para tratamento de outros transtornos psiquiátricos.

4. Psicoestimulantes na prática clínica – Uso clínico, abuso e indicações.

Embora existam particularidades nos mecanismos de ação dos diversos psicoestimulantes, alguns dos seus mecanismos significativos são, a seguir, resumidos. Os psicoestimulantes agem: (1) aumentando a liberação neuronal de catecolaminas; (2) inibindo a recaptura de monoaminas; (3) inibindo a ação da enzima monoamina oxidase (MAO); (4) ligando-se a receptores extracelulares: adrenoceptores (modafinil), receptores serotoninérgicos e receptores de adenosina (cafeína). As Tabelas 1 e 2 apresentam detalhes de cada uma destas substâncias.

Tabela1. Substâncias psicoestimulantes aprovadas e regulamentadas para uso no Brasil

	Estrutura química	Mecanismo de ação	Indicação clinica em bula
Cafeína	1,3,7-Trimetilpurino-2,6-diona	Antagonista de receptores de adenosina (A1, A2A, A2B, A3)	Sem indicação médica oficial
Metilfenidato	Metilfenil(2-piperidil)acetato	Inibidor de recaptura de dopamina e noradrenalina.	Transtorno do déficit de Atenção e Hiperatividade

			(TDAH) e narcolepsia.
Lisdexanfetamina	L -Lisina- (2S)-1-fenilpropano-2-amina	Agonista de receptores TAAR 1; Inibidor de VMAT2; Inibidor de recaptura de dopamina e noradrenalina.	Transtorno do déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)
Modafinil	2-Benzidrilsulfinilacetamida	Agonista de receptores alfa 1 adrenérgicos; Inibição de DAT	Sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia.

DAT: Transportador de dopamina; TAAR1: *trace amine associated receptor 1*; VMAT2: *Vesicular monoamine transporter 2*

Tabela 2. Substâncias estimulantes ilícitas comumente utilizadas no Brasil.

	Estrutura química	**Mecanismo de ação**	**Outros nomes**
Cocaína	Metil-3-benzoiloxi-8-metil-azabiciclo(3,2,1)octano-4-carboxilico	Inibidor de recaptura de monoaminas.	*Crack*
MDMA	3,4-Metilenodioximetanfetamina	Inibidor de recaptura de monoaminas; promove liberação de monoaminas.	*Ecstasy; "E"; "X"; Adam; Molly*
Metanfetamina (MA)	D -Desoxiefedrina.N -metil-1-fenilpropano-2-amina	Agonista de receptores TAAR1; promove liberação de monoaminas	*Meth; ICE; Speed; Crystal*

TAAR1: *trace amine associated receptor 1*

Tabelas adaptadas a partir de McCreary AC, Müller CP, Filip M. Psychostimulants: Basic and Clinical Pharmacology.IntRevNeurobiol.2015;120:41-83

Os psicoestimulantes atuam em diversas regiões cerebrais. Entre elas, podemos citar aquelas que estão diretamente associadas aos efeitos benéficos ou colaterais adversos dos estimulantes. Os estimulantes aumentam a neurotransmissão dopaminérgica no sistema mesolímbico. Este sistema compõe o que se denomina de sistema de recompensa. Ele possui neurônios dopaminérgicos que se projetam a partir da área tegmentar ventral com ramificações para diversas estruturas corticais e subcorticais. Uma das estruturas mais significativas deste sistema é o núcleo accumbens. Sua ativação está diretamente associada à realização de atividades associadas à recompensa, e também à processos de motivação e aprendizagem.

Os estimulantes também atuam sobre as vias dopaminérgicas de regiões pré-frontais. A ativação desta região se associa frequentemente ao aumento de foco e sustentação de atenção, além do controle de respostas precipitadas. A ação dos estimulantes sobre o sistema reticular ativador ascendente parece se associar à melhora dos estados de alerta e vigília.

4.1 Psicoestimulantes utilizados na prática clínica

a) Metilfenidato

O metilfenidato (MFDO) age através de sua ligação aos transportadores de dopamina e noradrenalina e consequente inibição da ação destes transportadores. Promove assim a inibição da recaptura de dopamina (em maior grau) e noradrenalina (em menor grau) em neurônios pré-sinápticos. Além disso, exerce um efeito discreto de inibição da enzima MAO.

A absorção do MFDO por via oral é praticamente total e bastante rápida. Entretanto, a utilização da medicação em seguida à ingesta de alimentos pode interferir na velocidade da absorção, porém não na quantidade total absorvida (bula do fabricante). Sua ação tem início após aproximadamente 15 a 30 minutos, e seu pico plasmático ocorre em cerca de duas horas. Sua ação clínica é descrita como tendo em média três a quatro horas de duração. O MFDO é metabolizado em sistema microssomal hepático, sofrendo efeito de primeira passagem. Sua excreção é quase totalmente renal. Praticamente toda quantidade ingerida é transportada sob a forma livre no plasma, atravessando de forma rápida a barreira hemato-encefálica[1].

O comprimido de MFDO comercializado com o nome de Ritalina LA (*Long Action*) apresenta uma tecnologia de liberação da substância em que 50% do fármaco são liberados de forma imediata, permitindo a rápida ação terapêutica, enquanto o restante é liberado cerca de 4 horas após a ingesta. Esta tecnologia tem o nome de *Spheroidal Oral Drug Absorption System* (SODAS). A intenção de se formular o MFDO com esta liberação estendida é de permitir que

sua ação se prolongue no tempo, atingindo tempo de ação de até 8 horas. Desta maneira, em determinados casos, o MFDO SODAS pode ser usado em dose única diária.

Já o Concerta (outra formulação de metilfenidato de longa ação) utiliza o sistema OROS (*Osmotic Controlled-Release Delivery System*) em seu comprimido. Assim, ocorre a liberação do metilfenidato em duas fases ao longo do dia. A primeira, de forma imediata (a partir do revestimento externo do comprimido – compreende cerca de 22% da totalidade do fármaco), proporciona uma rápida concentração plasmática em dose terapêutica. A segunda é controlada osmoticamente (parte central do comprimido). Os comprimidos liberam o fármaco através de orifícios fabricados a *laser*, assegurando uma liberação lenta da substância, em um período aproximado de 12 horas.

O metilfenidato é utilizado no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade – TDAH sendo considerado um dos fármacos de primeira linha do tratamento. Quando comparado às outras medicações não-estimulantes ou mesmo à psicoterapia, o MFDO demonstra superioridade em eficácia de curto prazo para o tratamento de TDAH[2].

Além do tratamento do TDAH, o metilfenidato também possui indicação para o tratamento da narcolepsia.

b) Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é classificada como uma pró-droga inativa. Sua estrutura química é formada pela dextroanfetamina ligada ao aminoácido essencial L- lisina. Após ingestão oral e absorção em trato gastrointestinal, a lisdexanfetamina sofre hidrólise e é quebrada em L-lisina e dextroanfetamina dentro das hemácias. Só assim se torna farmacologicamente ativa.

A dextroanfetamina (D-anfetamina) possui ações dopaminérgica e noradrenérgica centrais. Seu mecanismo de ação envolve tanto a inibição da recaptura da dopamina e noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos quanto a estimulação direta de liberação de vesículas contendo monoaminas por neurônios pré-sinápticos diretamente na fenda sináptica.

A administração por via oral garante uma absorção rápida, apresentando pico plasmático cerca de 3,5 horas após ingestão oral. O efeito terapêutico se mantém por cerca de 12-14 horas.

A lisdexanfetamina foi sintetizada com o objetivo de fornecer um tempo de ação mais estendido com menor potencial de abuso. A administração endovenosa da lisdexanfetamina mostrou efeitos semelhantes ao do placebo[5]. Desta forma, considera-se que a chance de ser usada de forma inadequada e abusiva é menor[6]. De acordo com recomendações do fabricante, a lisdexanfetamina não sofre interferência dos alimentos em sua absorção. Pode ainda, em determinadas situações, ser dissolvido em água para facilitar a administração.

Assim como o metilfenidato, a lisdexanfetamina é considerada como sendo uma das medicações de primeira linha no tratamento Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade – TDAH. Recentemente, a lisdexanfetamina foi aprovada pelo FDA para o tratamento do transtorno de compulsão alimentar periódica em pacientes com TDAH, porém somente os casos moderados a graves. Entretanto, esta indicação ainda não é aprovada e regulamentada no Brasil.

Os efeitos adversos relacionados à lisdexanfetamina e, de maneira geral, aos outros psicoestimulantes são redução do apetite, insônia, perda de peso, boca seca, tristeza, irritabilidade, cefaléia, instabilidade do humor, insônia, vertigens, náuseas e agitação. A utilização de doses excessivas pode se associar a aumento de risco para quadros psicóticos.

c) Modafinil

O modafinil age inibindo a recaptura de dopamina (através de inibição de transportador pré-sináptico de dopamina), porém em menor intensidade quando comparado aos outros fármacos já citados. Possui também ação agonista de receptores alfa-1 adrenérgicos. Apesar de ter ação menos potente, a sua eficácia clínica para tratamento de TDAH já foi sugerida[3]. Entretanto, atualmente o modafinil não possui indicação formal para o tratamento de TDAH. Apresenta evidências de eficácia tanto para o tratamento de narcolepsia (porém sem benefícios comprovados na cataplexia) quanto para a sonolência residual em pacientes com apneia do sono tratados com CPAP[9].

O modafinil é um estimulante não anfetamínico, com meia-vida de 11 a 14 horas, sendo metabolizado extensamente pelo fígado. Em função de características próprias de seu mecanismo de ação, possui baixo potencial de abuso e dependência e não causa euforia. .Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, ansiedade, náusea, diarreia, hiporexia e insônia.

4.2 Substâncias Estimulantes Lícitas, sem regulamentação médica própria – Exemplo da cafeína.

Além das medicações atualmente regulamentadas para uso na prática clínica, outras substâncias estimulantes são comumente utilizadas pela população, sem qualquer regulamentação ou controle médico direto.

Entre as diversas substâncias deste grupo, podemos destacar em especial a cafeína. A cafeína é encontrada naturalmente em mais de 60 tipos de plantas, sendo usada na produção do café, chá e cacau. É consumida há milênios, especialmente em países da África e Península

Arábica. Em meados da década de 1970, foram realizados estudos de avaliação de eficácia terapêutica da cafeína para transtornos que envolviam déficit de atenção e neste período definidos como disfunção cerebral mínima[4].

A cafeína é um alcaloide do grupo das xantinas. Diferentemente dos outros psicoestimulantes formulados, não possui ação direta sobre receptores ou transportadores dopaminérgicos. A cafeína age como antagonista de receptores de adenosina (subtipos A1, A2A, A2B e A3). Desta forma, sua ação estimulante parece estar ligada à prevenção de sonolência causada pela adenosina.

Em relação aos potenciais efeitos terapêuticos da cafeína, Heartheley realizou um estudo de avaliação de desempenho em atividades cotidianas e obteve melhora funcional em atividades como dirigir. Entretanto, participantes desse estudo eram consumidores habituais de cafeína e tiveram o uso interrompido por algumas horas. Desta forma, a melhora do desempenho poderia estar associada à diminuição de sintomas de abstinência e não da ação direta positiva da cafeína[5].

Diferente da maioria dos estimulantes sintéticos, o consumo de cafeína em doses habituais é seguro, não se observando efeitos adversos relevantes. Há resultados conflitantes em relação ao potencial teratogênico da substância.

A cafeína pode ter efeito positivo no desempenho de voluntários saudáveis quando avaliados através de medidas neuropsicológicas tais como: velocidade de processamento, tempo de reação à estímulos, atenção sustentada e raciocínio lógico[6].Em geral, a dose parece ser o determinante primário dos potenciais efeitos da cafeína: em doses baixas pode apresentar efeitos positivos, enquanto que em doses mais altas, pode provocar efeitos desagradáveis.

4.3 Uso abusivo das medicações psicoestimulantes.

Em 2007, um estudo americano evidenciou que cerca de um milhão de pessoas fazia uso de medicações com propriedades psicoestimulantes para fins não terapêuticos. O uso indiscriminado destas substâncias teria como objetivo principalmente o “doping acadêmico”. Ou seja, buscar a melhorado desempenho acadêmico através do uso de substâncias que aumentem sustentação da atenção e o estado de alerta. Apesar dos auto-relatos de pessoas saudáveis apontarem para melhora no desempenho acadêmico, evidências que embasem estes ganhos são escassas.

Em contraponto, registros indicam que o uso abusivo pode provocar efeitos deletérios no aprendizado e na memória[7]. A dificuldade em mensurar os possíveis efeitos benéficos do uso dos estimulantes em pessoas saudáveis é justificada pelo fato de que as ferramentas de

avaliação atuais não possuem acurácia para esta população, sendo direcionadas para avaliação de transtornos neuropsiquiátricos e lesões cerebrais[8]. Além disso, há significativas questões éticas envolvidas, quando se propõe um ensaio farmacológico em indivíduos sem qualquer indicação médica de uso de psicofármacos. Um terceiro aspecto importante é o risco associado ao uso de medicações que possuem potencial de abuso e dependência.

O frequente efeito dos psicoestimulantes em inibir o apetite também tem levado ao uso indiscriminado destas medicações. Em 2009, estimou-se que a prevalência de uso de substâncias hiporexígenas como a sibutramina e anfepramona, em estudantes brasileiros, foi próxima a 10%. Seu uso foi mais frequente entre as mulheres.

Diferente de diversas outras classes de psicofármacos, o uso inadequado e abusivo dos estimulantes é frequente. Geralmente os motivos mais comuns para este uso são: aumento de desempenho cognitivo; promoção de perda de peso; e aumento do estado de alerta. Nenhuma destas indicações é atualmente justificada e embasada cientificamente.

4.4 Uso clínico dos psicoestimulantes, porém sem indicação ou regulamentação oficial em bula.

Além das indicações já descritas (que apresentam eficácia comprovada por evidências científicas), diversas medicações psicoestimulantes são usadas como alternativas terapêuticas para acompanhamento e tratamento de outras morbidades.

Atualmente existem algumas condições em que esta classe é comumente utilizada:

- *Uso em cuidados paliativos*: os psicoestimulantes podem ser considerados no tratamento da fadiga quando outras abordagens forem insuficientes, apesar de ensaios controlados e randomizados terem resultados conflitantes. Uma metanálise que abordou o seu uso em pacientes com fadiga relacionada ao câncer concluiu que as evidências são escassas e que o benefício ainda é incerto. O metilfenidato tem sido a medicação mais estudada para esta indicação[9]. Em pacientes que fazem uso de opióides, a sonolência costuma ser um efeito colateral comum tanto no início do tratamento quanto na titulação de dose. Quando há necessidade de se manter o medicamento em doses elevadas, pode se tentar associar um psicoestimulante ao tratamento de base com o objetivo de melhorar a atividade psicomotora do paciente. Além disso, esta manobra pode facilitar o aumento na dose do opióide (quando necessário), deixando o paciente menos sonolento ou prostrado.

A depressão é muito prevalente entre pacientes que estejam recebendo cuidados paliativos, e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes é bem documentado. A maioria

das abordagens farmacológicas, como inibidores seletivos da recaptura de serotonina, leva algumas semanas para começar a apresentar um efeito terapêutico desejado. Recentemente tem crescido o interesse no uso dos psicoestimulantes para alívio dos sintomas depressivos nesses pacientes. Reyner e col. mostraram, em um ensaio clínico recente, discreta melhora dos sintomas de humor nestes pacientes com a adição de psicoestimulantes ao tratamento[10].

Uma revisão sobre estratégias farmacológicas de tratamento das alterações cognitivas após quimioterapia abordou estudos com metilfenidato e modafinil. Ambos tiveram resultados desanimadores nos estudos.

- *Uso em Depressão Maior*: um número expressivo dos pacientes diagnosticados com depressão maior apresenta resistência ao tratamento convencional. Os psicoestimulantes têm sido estudados com o intuito de acelerar a resposta e aliviar sintomas residuais. Uma revisão sistemática mostrou resultados inconsistentes. Apenas o modafinil se mostrou eficaz (em dois estudos). O resultado foi mais expressivo na melhora da anergia secundária ao episódio depressivo. É importante ressaltar que a associação dos psicoestimulantes aos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicada[11].

5. Substâncias ilícitas com propriedades psicoestimulantes

O uso indiscriminado de drogas já pode ser considerado um problema de saúde pública no Brasil. A expansão no consumo de drogas ilícitas está relacionada à diversos problemas sociais e econômicos. Dentre os psicoestimulantes que não possuem seu uso permitido no Brasil, devemos destacar aqueles que são consumidos mais frequentemente, como a cocaína, o MDMA ("*ecstasy"*) e a metanfetamina.

Estas substâncias são comumente utilizadas de forma recreativa e abusiva podendo levar seu usuário à dependência química rapidamente. A dependência química pode ser caracterizada como um transtorno psiquiátrico de caráter crônico, caracterizado por diversos sintomas específicos, aliado à busca e consumo da droga, mesmo em face dos problemas físicos, psicológicos e sociais provocados por ela[12].

O Transtorno de uso de substâncias frequentemente está relacionado às variáveis individuais (fatores genéticos de predisposição, ambiente psicossocial e familiar) e às variáveis ligadas diretamente ao consumo da droga, tais como quantidade/dose e formas de consumo (via de utilização, por exemplo). A utilização intravenosa ou inalatória, especialmente de psicoestimulantes, se associa à maior sensação de prazer, o que reforça seu uso recorrente e aumenta o risco de dependência.

Uma forma clássica de representação gráfica dos efeitos cognitivos de substâncias com propriedades psicoestimulantes é a curva de dose-resposta em U invertido, na qual baixas doses têm efeitos de aumento da atenção, excitabilidade, socialização, redução de apetite e melhora do desempenho cognitivo. Doses moderadas podem levar a sentimentos de euforia e poder, aumentando risco de dependência e prejuízo cognitivo. Doses elevadas podem desencadear sintomas psicóticos, tremores, vômitos, convulsões tônico-clônicas, ansiedade, tontura, hipertermia, lesões musculares e falência circulatória.

Em recente revisão sobre o assunto, Moratalla descreve de que forma as drogas estimulantes ilícitas (MDMA e metanfetamina, por exemplo) exercem um efeito neurotóxico sobre os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico do córtex estriado e substância negra mesencefálica. Os mecanismos responsáveis pela neurotoxicidade são complexos e envolvem processos inflamatórios, estresse oxidativo, hipertermia, gliose, disfunção mitocondrial, entre outros[13].

Uma das maiores preocupações em relação ao uso abusivo dos psicoestimulantes é o desenvolvimento de quadros psicóticos. Mahoney *et al*. compararam a presença de sintomas psicóticos em usuários de metanfetamina ou cocaína e concluíram que usuários de metanfetamina possuem maior risco de desenvolver sintomas psicóticos. A meia-vida mais longa da metanfetamina poderia contribuir para a maior incidência dos sintomas psicóticos[14].

A visão mais aceita atualmente é de que os sintomas são transitórios e de que é improvável que o uso abusivo leve a sintomas psicóticos persistentes ou esquizofrenia. Porém, alguns estudos indicam que os sintomas psicóticos podem durar mais que um mês em uma parte dos usuários crônicos.

Um aspecto farmacodinâmico comum dentre os psicoestimulantes é o aumento de atividade dopaminérgica na via mesolímbica (sistema de recompensa). Essa via é composta por neurônios dopaminérgicos que conectam a área tegmentar ventral à várias estruturas corticais e subcorticais e ao núcleo accumbens. O uso abusivo de estimulantes ao longo de anos, pode afetar várias vias neuronais responsáveis por regulação de emoções, motivação, aprendizado, memória e função executiva[15].

a) Cocaína

A cocaína é um alcaloide derivado da planta da coca (Erythroxylum coca), extraída na forma pastosa e convertida em um sal de cloro ou de sulfato. Em seguida, este sal pode ser preparado para ser então utilizado de várias maneiras. As vias mais comuns de consumo são

intravenosa, inalatória ou através do fumo (“crack”). A cocaína tem eliminação renal e meia vida de aproximadamente 2 horas[16].

As folhas de coca vêm sendo usadas há milhares de anos na América do Sul e Central por seus efeitos estimulantes, em doses muito mais baixas do que as usadas por dependentes da droga. No final do século XIX, a cocaína foi usada em cigarros, vinhos, medicamentos e na Coca-Cola. Apesar da dependência de cocaína ser reconhecida por volta de 1880, só foi considerada ilícita na maioria dos países no início do século XX. Depois de um uso abusivo de cocaína, no final do século XIX, nas primeiras décadas do século XX, o consumo mundial dessa droga pareceu ter diminuído de forma importante, com exceção dos países andinos, onde a substância continuava a ser consumida. Nos últimos 40 anos, entretanto, o uso abusivo de cocaína ressurgiu. É estimada nos EUA uma prevalência de 1,1% de dependência de cocaína e aproximadamente 1,5 milhões de usuários.

O mecanismo de ação da cocaína consiste no bloqueio da recaptura de monoaminas pelos neurônios pré-sinápticos e consequente aumento de atividade sobretudo dopaminérgica e noradrenérgica. O bloqueio da recaptura de dopamina é fortemente associado ao sistema de recompensa e subsequentemente à dependência. A cocaína também bloqueia canais de sódio, tendo efeito robusto como anestésico local, apesar de não ser utilizado com esse fim no Brasil. Esse mecanismo também está relacionado às propriedades cardiotóxicas e epileptogênicas da droga.

O uso habitual de cocaína prejudica algumas funções cognitivas. O maior impacto sobre a cognição pode ser evidenciado através de testes de atenção, memória visual e memória de trabalho. Estudos com PET demonstram hipoatividade de córtex pré-frontal direito e giro cingulado anterior esquerdo em indivíduos usuários de cocaína**.**

b) MDMA (“*ecstasy*”):

O±3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) foi originalmente sintetizado em 1912 como um intermediário para uma droga hemostática. Até a década de 70, o MDMA era pouco conhecido. Na década de 80, o MDMA passou a ser usado como droga recreativa e recebeu o nome de *ecstasy*. É considerada a primeira “club drug”. Este termo se refere ao uso recorrente em festas e casas noturnas. O *ecstasy* é até hoje a “club drug” mais popular no mundo, sendo consumida por aproximadamente 20 milhões de pessoas[17].

Os comprimidos de *ecstasy* contêm de 30 a 150 mg de MDMA. Na forma de pó, geralmente é dissolvida em bebida alcoólica. Após ingesta oral, o pico sérico é atingido em 2 horas e a meia-vida de eliminação é de 9 horas, mas os efeitos podem durar entre 2 a 12 horas,

por causa de seu metabolismo hepático complexo. É um potente liberador de serotonina e inibe a recaptura deste neurotransmissor, mas não ativa diretamente receptores pós-sinápticos. Também inibe recaptura de norepinefrina e dopamina por neurônios pré-sinápticos e inibe moderadamente a monoaminoxidase, dificultando assim a degradação das monoaminas.

Os efeitos agudos do uso de MDMA incluem sensação de bem-estar, euforia e sensação de maior aproximação com os outros (ou empatia), sendo, por muitos, chamada de "droga do amor". Entretanto, efeitos negativos como ansiedade, humor deprimido, irritabilidade e paranóia também são frequentemente relatados. Doses mais altas podem causar taquicardia, aumento de pressão arterial, náusea, cefaléia, hipertermia, tontura, xerostomia, sudorese e parestesia. Por ser geralmente de administração oral, apresenta meia vida mais longa, possui menor efeito de tolerância e menor risco de causar dependência quando comparado à cocaína e metanfetamina.

Sintomas psiquiátricos incluem sintomas psicóticos agudos, fenômenos de "flashback", ataque de pânico e depressão. Alguns estudos feitos nos últimos 20 anos concluíram que o MDMA tem efeitos neurotóxicos em modelos animais[18].

c) Metanfetamina

A metanfetamina (MA) é uma droga psicoestimulante com alto potencial de abuso e efeitos neurotóxicos marcantes. Foi sintetizado pela primeira vez a partir da efedrina em 1893 no Japão. Em 1919, foi sintetizada na forma de cristal pela redução da efedrina utilizando o fósforo e iodo. Na década de 60, nos EUA, ocorreu a primeira epidemia de uso de metanfetamina e, em 1971, foi restringido o seu uso no país.

A metanfetamina é uma droga com vários "nomes de rua": *ice, meth, crystal*, entre outros. Segundo as Nações Unidas, há aproximadamente 25 milhões de usuários no mundo, excedendo em número os usuários de cocaína (14 milhões) e de heroína (11 milhões). É uma droga muito popular na América do Norte. No Brasil, o uso de metanfetamina aumenta especialmente entre os consumidores de outras drogas sintéticas que costumam fazer uso de MA em casas noturnas e festas que podem durar dias. Mais recentemente, houve relatos de que a metanfetamina também começou a ser utilizada em alguns Campus Universitários, talvez pela facilidade de sua síntese nos laboratórios locais.

A metanfetamina tem como mecanismo de ação principal o aumento da liberação das monoaminas dopamina, serotonina e noradrenalina, sendo a última a mais intensamente liberada, seguida da dopamina e serotonina. Os efeitos agudos da MA modulam a liberação de dopamina e das outras monoaminas pela ação em dois substratos nos neurônios

dopaminérgicos: o transportador-2 vesicular de monoaminas (VMAT-2) e o transportador de dopamina (DAT). Seu complexo mecanismo de ação promove o aumento de liberação e consequente aumento na concentração de monoaminas em fenda sináptica. A droga tem meia-vida de aproximadamente 15 horas e sofre excreção renal.

A metafentamina pode ser consumida por diferentes vias. Os efeitos fisiológicos se iniciam rapidamente e chegam a durar horas. Inicialmente causa taquicardia e broncodilatação, vasoconstrição periférica, inibição da função gastrointestinal e aumento de cortisol e ACTH. Seu uso crônico é associado à aumento de incidência de hipertensão arterial, angina, arritmias, doenças orovalvares, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio. Caso a MA seja fumada, o indivíduo pode apresentar sintomas respiratórios, como bronquite e hipertensão pulmonar. As taxas de doenças infecciosas (HIV e Hepatite C) são maiores nos usuários de MA intravenosa. A administração oral da droga se associa com perda dentária.

Em doses baixas, a MA causa hiperexcitabilidade, melhora da atenção e concentração, particularmente nos pacientes com privação de sono. Além disso, causa diminuição do apetite e aumento da libido. Altas doses de MA podem causar disforia, ansiedade, tremores, discinesia e sintomas psicóticos.

5.1 Uso, abuso e dependência

Acredita-se que o transtorno de uso de psicoestimulantes é precedido de um período de uso controlado da substância. Enquanto o abuso e a dependência de psicoestimulantes constituem um comportamento desadaptativo, o seu uso controlado pode, em certas ocasiões, trazer benefícios de desempenho, alcance de metas e sensação de bem-estar[19]. Dados epidemiológicos apontam que a maioria das pessoas que consomem drogas psicoestimulantes não é nem se tornará dependente[20].

A via de administração tem forte influência nos efeitos de recompensa cerebral. Já existem achados que sugerem que o fator que mais impacta na sensação de euforia produzida pela droga é a velocidade com que ela chega ao Sistema Nervoso Central e causa o bloqueio dos transportadores de dopamina[21].

O consumo de drogas psicoestimulantes por indivíduos que não apresentam critérios para dependência química é muito frequente. As principais razões apontadas por eles remetem à maior facilidade para lidar com adversidades cotidianas. Algumas características reforçam o uso dessas drogas[22]:

- Melhora da interação social: o efeito farmacológico dos psicoestimulantes se associa à aumento de autoconfiança e diminuição de inibição, facilitando o contato social.

- Melhora de desempenho cognitivo e da fadiga: pouco se sabe a respeito do fato de as drogas aumentarem o desempenho cognitivo em pessoas saudáveis. Entretanto, já se sabe que alguns prejuízos cognitivos leves causados por exaustão, fadiga e oscilações de humor podem ser minimizados pelo uso de psicoestimulantes. O seu uso em longo prazo, de forma indiscriminada, entretanto, pode induzir tolerância para os efeitos positivos e aumentar a incidência de déficits cognitivos específicos[23].

- Recuperação mais rápida de um trabalho cansativo e melhor manejo em situações de estresse. Entretanto, seu uso crônico indiscriminado com esse objetivo pode resultar em aumento de ansiedade além de abstinência quando retirados.

- Curiosidade sensorial e percepção expandida: a busca por novos estímulos sensoriais e de prazer costuma ser um reforço positivo para diversos indivíduos. Em um ambiente monótono, quando a droga é capaz de provocar uma mudança no estado mental e assim promover diversão e prazer, seu consumo frequentemente se torna abusivo e persistente. Alguns indivíduos referem que o MDMA ("*ecstasy*"), por exemplo, induz neles um sentimento único de "unidade divina com o mundo".

- Euforia e sensação de bem-estar: psicoestimulantes podem induzir um sentimento intenso de euforia quando utilizados em doses mais altas.

5.2 Tratamento do abuso e dependência

Algumas estratégias farmacológicas vêm sendo testadas para o tratamento da dependência dos psicoestimulantes, apesar de não haver medicação aprovada para este fim até o momento. Estas estratégias podem ser subdivididas de acordo com os neurotransmissores em que atuam. As medicações podem ter como alvo dopamina, serotonina, GABA, glutamato ou outros sistemas.

Um potencial alvo para o tratamento consiste em utilizar uma substância que mimetize a ação da droga, porém com maior duração de ação e um pico sérico menos pronunciado. Substâncias com ação dopaminérgica possuem este perfil. O uso de L-DOPA, por exemplo, se

mostrou eficaz em associação à Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) em usuários de cocaína. O Metilfenidato foi testado no tratamento de dependência de cocaína e metanfetamina, com resultados conflitantes. Sabe-se que muitos pacientes com TDAH desenvolvem dependência de substâncias. Numa recente metanálise, demonstrou-se que o metilfenidato não diminui nem aumenta o risco de desenvolvimento de dependência de drogas em pacientes com TDAH[24]. O metilfenidato teria um efeito maior em indivíduos com TDAH não tratado que abusam de cocaína a procura do efeito terapêutico da droga. Já o modafinil não tem evidências de boa resposta nos casos de dependência de cocaína ou metanfetamina. Surpreendentemente, o dissulfiram teve bons resultados em doses de 250 mg/dia, principalmente em homens abstinentes de álcool em uso de cocaína. Postula-se que seu efeito seja devido à inibição do catabolismo de dopamina em células noradrenérgicas. Em relação aos antipsicóticos, uma metanálise recente não encontrou diferenças em relação ao placebo a respeito da quantidade de droga utilizada ou na fissura. Além disso, os antipsicóticos tiveram maior taxa de descontinuação do que o placebo em função de seus efeitos colaterais[25].

A neuroadaptação no sistema serotoninérgico é cada vez mais associada à manutenção da dependência de psicoestimulantes. Nesse sentido, vários agentes com esse mecanismo foram testados no tratamento da dependência. O uso de inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) foram assim bastante estudados. Entretanto, os resultados encontrados foram bastante conflitantes. Houve inclusive relato de piora da fissura após o uso do ISRS em alguns destes estudos. O que se sabe é que um subgrupo de pacientes que abusam de psicoestimulantes podem ter benefícios com ISRS, especialmente quando há depressão ou transtorno de ansiedade comórbidas. Em um estudo multicêntrico, foi investigada a eficácia do antagonista do receptor 5-HT3 Ondasetrona em associação à TCC na redução do uso de metanfetamina em dependentes da droga. Infelizmente, não houve diferenças entre o grupo com o medicamento ativo e o placebo.

As estratégias que tomam por base o sistema gabaérgico se justificam através do fato do GABA ser o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e dele exercer papel importante nos circuitos dorso e ventro-estriatais e em região mesolímbica, modulando assim ativações dopaminérgicas e glutamatérgicas. Entretanto, de uma forma geral, tanto a gabapentina quanto a tiagabina não foram eficazes na maioria dos estudos.

As estratégias que tomaram por base o sistema glutamatérgico foram pensadas em função de associação descrita entre alterações glutamatérgicas e estados de dependência química. A Quetamina, um inibidor do receptor NMDA, está sendo pesquisada como uma

possível escolha medicamentosa eficaz para tratamento. Além da Quetamina, estudos com N-Acetilcisteína e Memantina foram também feitos, porém com resultados pouco animadores.

Outras estratégias farmacológicas utilizadas, porém sem indicação formal de bula, são a Naltrexona, Galantamina e Vareniclina. A Naltrexona é um inibidor de receptor opióide que se mostrou eficaz em um estudo em pacientes usuários de duas ou mais drogas[26]. Já a Galantamina é um anticolinesterásico enquanto a Vareniclina, um agonista parcial de receptores nicotínicos. Nenhuma das duas mostrou eficácia satisfatória.

Além das estratégias farmacológicas, estudos mais recentes têm abordado a questão da imunoterapia anti-cocaína, feita por meio de vacinas. Altos níveis de anticorpos anti-cocaína conseguem ter ação de inativar a cocaína presente no sangue. Dessa forma, como menos cocaína "livre" chegaria ao cérebro, seu efeitos diretos seriam atenuados. Há também estudos usando estratégias de imunoterapia para metanfetamina. Infelizmente os resultados ainda são muito iniciais e por isso ainda incipientes[27]. Por fim, outra estratégia promissora é a utilização de Estimulação Magnética Transcraniana, com o objetivo de diminuir a fissura por psicoestimulantes nos pacientes dependentes[28]. Embora já existam resultados positivos, a eficácia ainda é parcial e não completamente satisfatória.

Relato de Caso Clínico 1 – Diagnóstico, tratamento e evolução clínica de criança com critérios clínicos para TDAH associados à crises de irritabilidade.

Identificação.

P.S., 7 anos de idade, caucasiano, estudante de ensino fundamental, natural do estado do Rio de Janeiro, mora atualmente com pais e um irmão mais novo em Niterói (RJ). Veio acompanhado com mãe.

Breve histórico de desenvolvimento

Nascido através de Cesariana, com 41 semanas de gestação e peso de 3,75 Kg. Mãe não relatou qualquer evento clínico significativo em período neonatal. Embora ela não tenha lembrança precisa do Apgar de seu filho, referiu que foi o "normal". Em seu histórico de desenvolvimento mãe relatou que PS começou a andar com 10 meses, suas primeiras palavras foram com 1 ano de idade, e pequenas frases entre 2 e 3 anos de idade. Iniciou pré-escola aos 3 anos. Aprendeu a ler letras e algumas palavras simples com 4 anos de idade. Mãe nega viroses comuns da infância ou outras intercorrências clínicas, acidentes, transfusões de sangue e alergias.

Queixa Principal

Relatada por mãe: “muita agitação e desatenção além de crises de raiva”

Histórico do Transtorno Atual

A primeira queixa referida pela mãe foi de a sono agitado desde muito novo (não consegue precisar idade, mas diz ser presente antes da pré-escola) o que a levou a procurar avaliação de sono em serviço especializado. Foram realizados eletroencefalograma (EEG) e polissonografia, com resultados aparentemente normais.

Aos 5 anos de idade mãe notou significativa hiperatividade, progressivo aparecimento de períodos de agressividade e comportamento hiperreativo. Com o passar dos meses estas crises foram ficando mais frequentes e intensas. Geralmente as crises eram provocadas por pequenos estressores, frequentemente referidos por mãe como insignificantes. Ratificou que as crises eram súbitas, explosivas, e que demorava um pouco até que conseguisse retornar ao seu estado anterior de humor. Estas crises ocorriam em diversos ambientes, incluindo escola e casa. Estas crises foram descritas tanto por professores diferentes quanto por seus próprios pais. Mãe afirmou que geralmente havia alguma ocorrência que então gerava angústia e preocupação e que logo em seguida evoluía para um episódio de crise com reações explosivas. Logo após cessão de crise, permanecia com prevalência de afetos negativos, muitas vezes de culpa, por algum tempo depois de explosão de raiva.

Procurou serviço de atendimento neuropediátrico inicial que solicitou novo EEG (novamente dentro da normalidade) e, em seguida, fez o diagnóstico de TDAH. Em avaliação para TDAH foram notados diversos sintomas de hiperatividade e desatenção indicando à época o diagnóstico de apresentação clínica do tipo combinado de TDAH.

A conduta inicial do Neuropediatra foi de iniciar o tratamento com clomipramina. Embora tenha ocorrido melhora parcial dos sintomas de irritabilidade, e também diminuição das crises de raiva, não houve qualquer melhora dos sintomas de hiperatividade e desatenção. Escola continuou se queixando de que P.S. não parava quieto, e com isso havia prejuízo no andamento das aulas. Também havia comprometimento de seu aprendizado. Ao ser consultado, o médico trocou a clomipramina por pimozida em dose de 1mg/dia. Houve alguma melhora da hiperatividade, porém surgiram sintomas como choros frequentes e angústia. Desta forma, optou-se por associar imipramina ao tratamento e manter pimozida. Como o resultado ainda não foi suficiente, houve nova troca de medicação, e retorno do uso de clomipramina.

A associação do antidepressivo com o antipsicótico não mostrou resultado completo tanto para os sintomas de irritabilidade quanto para os sintomas de TDAH. Em nova consulta,

o neuropediatra optou por retirar clomipramina, manter pimozida e introduzir metilfenidato 10mg/dia, usando 5 mg pela manhã, e 5mg após almoço.

Neste momento, o resultado foi exatamente o oposto. Embora tenha tido melhora de sintomas de desatenção e hiperatividade, houve piora do humor. Ficou mais irritável, explosivo e hiperreativo. Mãe refere que chegava a se jogar no chão, gritar e perder totalmente o controle. Negou que qualquer sintoma pudesse estar associado à sintomatologia convulsiva.

Em função de resultado terapêutico inicial insatisfatório, P.S. veio à sua primeira consulta comigo acompanhado por sua mãe.

Evolução clínica.

Em avaliação clínica realizada, foi constatado haver sintomas e história clínica compatível com diagnóstico de TDAH. Os sintomas de irritabilidade, com crises súbitas e explosões de raiva, também estavam presentes, além de sentimento de insegurança e preocupações presentes entre as crises, de forma crônica. Não apresentava critérios clínicos para o diagnóstico inequívoco de Transtorno Depressivo na infância, Transtorno Bipolar ou Transtornos do Espectro Autista. Em seu histórico há relato pretérito de boa socialização, interesses comuns para a idade, especialmente futebol. Mãe também negou existência de estereotipias. Houve apenas certa inflexibilidade referida por sua mãe frente à algumas mudanças de rotinas ou quando algo que julga justo ou correto não é bem feito. Estas situações comumente precedem as explosões de raiva.

Questionada sobre o tratamento, mãe refere apenas associação de metilfenidato e pimozida e nega que já tenha feito psicoterapia. Após primeira consulta, foi introduzido divalproato de sódio em dose de 125mg, para então ser gradativamente titulado. Com melhora inicial importante inicial, tanto da inquietude, como também do humor irritável, foi tentado mais uma vez aumento de dose do Metilfenidato. Teve novamente piora de irritabilidade. Após nova diminuição do metilfenidato, titulação do divalproato de sódio foi continuada até nível sérico medido de 50,17. Como P.S. estudava no período da tarde, houve preferencia pela introdução de Metilfenidato SODAS 10mg após almoço. Apresentou melhora expressiva incluindo melhora também de seu sono. Tem mais facilidade para inicia-lo e sente-se mais descansado pela manhã. Aumento de Metilfenidato para dose de 20mg foi feito, com resultado adequado, porém ainda parcial no que tange os sintomas de TDAH. A preocupação frequente estava no fato de que todo aumento do psicoestimulante se associava a pequena piora inicial da irritabilidade.

O resultado satisfatório inicial da associação do anticonvulsivante com o psicoestimulante permitiu a retirada da pimozida, sem qualquer prejuízo para o controle dos sintomas de irritabilidade. Nesta fase de seu tratamento apresentava ótimo controle de irritabilidade e parcial resposta positiva dos sintomas de TDAH.

Em nova consulta de revisão, a análise dos resultados de exames laboratoriais demonstrou aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas. Embora os valores não indicassem hepatite ou mesmo esteatose hepática, o leve aumento que já havia se identificado em exames anteriores, vinha agora se caracterizando como uma curva ascendente.

Neste momento, houve a decisão por diminuir e depois retirar o anticonvulsivante. Surpreendentemente, a diminuição deste não se associou a grave piora dos sintomas de irritabilidade. Voltou a apresentar crises de irritabilidade, porém eram menos intensas e menos frequentes. Os sintomas de TDAH entretanto continuavam apenas parcialmente controlados. Ainda inquieto e desatento, tinha como maior comprometimento seu comportamento na escola e em casa. A melhora parcial de atenção obtida era suficiente para diminuir comprometimento em aprendizado escolar. Além disso, sempre se mostrou com muita facilidade em raciocínio lógico e fácil compreensão do que lhe era ensinado.

Em meados de 2011, o tratamento para TDAH foi modificado. A tentativa de aumento do metilfenidato para melhor controle do TDAH frequentemente se associava a piora de crises de irritabilidade. Com a possibilidade de utilização de outro psicoestimulante, foi iniciada a lisdextroanfetamina(LDX). Neste momento, P.S. já não estava mais usando qualquer outra medicação a não ser o metilfenidato. Em função de alguns efeitos colaterais iniciais, com destaque para a hiporexia, a dose de LDX foi titulada gradativamente. O resultado deste cuidado foi sua boa tolerabilidade referida pela família e paciente. A cada aumento de dose mãe referia melhora dos sintomas de TDAH sem tantos efeitos colaterais. A melhor dose estabelecida para seu tratamento foi de 40mg/dia. Os aumentos ocorreram com gradações de 10mg até esta dose. A melhora clínica dos sintomas de TDAH foram realmente expressivas, com duração que se estendia desde manhã, até um pouco antes de dormir. Não houve relato de insônia.

Um dos pontos de maior destaque foi a melhor relação que P.S. conseguiu desenvolver com seu pai. Se anteriormente seu pai chegava do trabalho cansado e não conseguia brincar ou conversar com o filho em

função de hiperatividade, atualmente este relacionamento é possível. Seu resultado acadêmico atualmente é muito bom. Os sintomas de irritabilidade são esparsos, estão melhores, porém não parecem controlados completamente. Não houve dúvida quanto a melhora destes sintomas

quando se introduziu a LDX. Entretanto, é difícil de dizer se melhora foi causada pela medicação, ou foi em função de outras questões relacionadas a seu desenvolvimento.

Em início de 2012 voltei a solicitar acompanhamento psicoterápico. Desta vez sua mãe procurou profissional adequada, que iniciou psicoterapia com abordagem cognitivo comportamental. Em consultas subsequentes, e também em contatos sucessivos com psicoterapeuta, foram notados diversos sintomas de ansiedade, que frequentemente estavam associados a irritabilidade. A excelente resposta de controle de ansiedade obtida em terapia possibilitou manutenção do tratamento de TDAH e tornou desnecessária a introdução de medicação de ação ansiolítica.

Durante todo o ano de 2012 teve excelente controle dos sintomas de TDAH pelo uso contínuo de LDX em dose de 40mg/dia, excelente controle de sintomas ansiosos, especialmente em função de ótimos resultados obtidos em psicoterapia cognitivo comportamental. Também foi notada remissão completa de crises de raiva e explosões de irritabilidade. Embora seja difícil de precisar a causa desta melhora, acredito que a associação da medicação adequada aliado ao bom controle de ansiedade atingido com terapia foram os principais motivos de sua melhora clínica.

Discussão

O caso acima relatado representa um dos desafios para o tratamento do TDAH e comorbidades. Em toda sua evolução, algumas comorbidades foram inicialmente consideradas e depois refutadas. Investigação para Transtorno de Espectro Autista e Transtornos de Humor (especialmente Transtorno Bipolar de humor) foram refutados. Durante acompanhamento médico, ficava claro que apresentava crises de raiva e irritabilidade que poderiam ser atribuídas ào Transtorno de desregulação afetiva com disforia. Entretanto, de forma mais significativa, o paciente apresentava sintomas ansiosos característicos da infância. Frequentemente ansiedade, quando não tratada, pode se associar à crises de raiva e irritabilidade. Quando iniciado acompanhamento psicoterápico com excelente benefício para controle de sintomas ansiosos, as crises de raiva melhoraram e até mesmo cessaram. Os sintomas remanescentes associados à TDAH mantiveram-se sob controle a partir de do uso de Lisdexanfetamina e de atuação multidisciplinar adequada, envolvendo profissionais de psicologia e educação.

Relato de Caso clínico 2 – Diagnóstico, tratamento e conduta evolutiva de paciente adulto com diagnóstico de TDAH

Identificação

P.M., masculino, 27 anos, caucasiano, natural do Rio de Janeiro, formado em Biologia, atualmente trabalhando na sua área de formação.

Queixa Principal

"Não consigo me concentrar"

História do Transtorno Atual

Paciente veio ao consultório indicado por sua psicóloga que o acompanha há cerca de 1 ano. Refere quadro clínico caracterizado por importante desatenção e dificuldade de gerenciar sua vida e seus projetos. Disse que sempre foi muito desligado, muito disperso, com sintomas presentes desde infância. Embora seja preciso neste aspecto, comenta que seus pais minimizavam o que ele sentia, mesmo com repetidos insucessos escolares, notas baixas e dificuldade de aprovação ao final do ano. Cita exemplos de comprometimento funcional desde criança, até mesmo em aspectos rotineiros, como perda de material escolar, impontualidade e "esquecimentos" de obrigações e tarefas do dia.

Questionado sobre seu momento atual, diz que se formou em Biologia mas nunca esteve plenamente satisfeito com sua escolha. Acredita que, em parte, ela ocorreu em função do vestibular ser mais fácil e de não se sentir capaz de cursar "outros cursos mais difíceis". Mostra-se muito insatisfeito com sua vida profissional e ainda refere diversos comprometimentos na rotina diária. Esquecimentos, impontualidade, planejamento e execução desorganizada de tarefas, além de um pensamento que "vagueia", são observados diariamente.

Embora já tivesse sido avaliado quando criança, não teve um diagnóstico preciso de TDAH. Professores notavam sintomas mas nunca teve tratamento adequado.

Com passar dos anos passou a ter sintomas de angústia, acompanhados por baixa auto-estima, tristeza e um pensamento que resumiu da seguinte forma: "Passei a me contentar com qualquer coisa. Quando criança, deixei de me importar se tirava a nota 2. Não adiantava nada. Não conseguia prestar atenção, mas não tinha ajuda. Comecei a achar que não tinha capacidade...".

Com piora destes sintomas de humor, foi procurar psicoterapia para melhora de Episódio depressivo leve. Embora tenha apresentado excelente resposta a psicoterapia, esta ficou restrita ao sintomas depressivos. Foi neste momento, que ao perceber quadro clínico sugestivo de TDAH, sua psicoterapeuta o indicou para avaliação médica especializada.

História Médica Atual e Pregressa

Nega doenças clínicas relevantes de acompanhamento contínuo. Nega doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes ou outras doenças metabólicas e endocrinológicas. Não apresenta obesidade.

História da Pessoa

Paciente mora atualmente com família em casa adequada, com saneamento básico, e excelentes hábitos de higiene e limpeza. Trabalha diariamente em cidade vizinha. Costuma passar toda semana lá e voltar para casa aos fins de semana. Trabalha em campo, observando espécimes animais e catalogando resultados. Inicia sua rotina de trabalho pela manhã e termina ao final da tarde.

Nega uso de tabaco ou substâncias ilícitas. Seu uso de álcool é, segundo o próprio, comedido. Nega episódios de abuso de álcool.

Conduta clínica em consulta inicial

O paciente MCS apresentou em primeira consulta quadro clínico característico de TDAH em adultos, com disfunção executiva significativa, além de relato de Episódio Depressivo Pretérito de leve intensidade. Teve bom resultado inicial com psicoterapia e, em primeira consulta, optei por iniciar seu tratamento de TDAH e acompanhar sintomas depressivos residuais atuais. Em função de sua rotina, foi estabelecido tratamento com psicoestimulante de longa duração, optando-se pelo uso de Metilfenidato SODAS em dose de 10mg/dia, titulada logo em seguida para 20mg/dia. A escolha ocorreu especialmente em função da duração mais prolongada desta formulação, quando comparada ao metilfenidato de liberação imediata. Não foi introduzido ao tratamento o uso de antidepressivos ou ansiolíticos.

Evolução Clínica

Embora o resultado inicial tenha sido positivo, foi claramente insuficiente no tratamento completo dos sintomas de TDAH. Na segunda consulta, realizada com 1 mês de diferença, negou efeitos colaterais significativos. Notou apenas leve inapetência. Ao final desta consulta, optou-se por aumentar a dose do metilfenidato. Passou então a usar metilfenidato SODAS em dose de 30mg/dia. Como também percebeu que resultado era insuficiente até final do dia, iniciei Metilfenidato de liberação imediata, em dose de 10mg/dia, no período da tarde, em torno de 16hs.

Teve melhora de resultado clínico, porém aumento de inapetência, com reflexo em seu peso. Como havia tido bom resultado sobre os sintomas de desatenção, permaneceu com mesma dose de medicação, até seu próximo retorno, reagendado para 1 mês.

Nesta nova consulta, referiu manutenção de eficácia, mas trouxe duas questões novas para serem discutidas, e que poderiam ter reflexo direto em seu tratamento. A primeira era sobre a inapetência que ainda persistia e que o prejudicava bastante na alimentação. A segunda questão foi referente a drástica mudança de sua rotina diária exigida em seu emprego.

Se anteriormente trabalhava continuamente até final da tarde, atualmente havia mudado de função e seu dia "havia aumentado" de tamanho. Explicou que continuava trabalhando desde início da manhã, porém agora voltava todos os dias para casa e recomeçava seu trabalho (agora em casa) a partir de 15horas. Também comentou que iniciava seu dia mais cedo, por volta de 6 horas da manhã. Desta forma, saía de seu trabalho às 13 horas e recomeçava sua rotina mais tarde. Além disso, estava iniciando estudos para novo concurso público e estudaria no começo da noite. Reforçou várias vezes: "ficarei cerca de 2 horas me deslocando para casa, sem ter muito o que fazer. Neste momento vou aproveitar para almoçar".

Revisando suas novas demandas e rotina, descreveu resumidamente: "inicio meu dia muito cedo, cerca de 6 horas da manhã. Tenho um intervalo de 2 horas no início da tarde e recomeço em casa meu trabalho e depois meus estudos até cerca de 22horas".

Após discussão de possíveis estratégias, indiquei a troca esquema medicamentoso. Minha preferência neste momento foi pelo uso de Metilfenidato SODAS, em duas doses diárias. Sugeri que passasse a primeira dose de 30mg para um horário mais cedo (6 horas da manhã). Essa estratégia permitiu que voltasse a ter apetite por volta do horário de seu almoço.

A segunda dose de Metilfenidato SODAS foi introduzida às 15horas. A troca do Metilfenidato de liberação imediata, que usava anteriormente à tarde, para o Metilfenidato de liberação SODAS foi fundamental para a manutenção da eficácia do tratamento medicamentoso até o início da noite.

Atualmente faz acompanhamento médico com uso de Metilfenidato SODAS em dose de 30mg, duas vezes ao dia, e tem a melhor resposta no controle dos sintomas de TDAH com o menor perfil de efeitos colaterais. Nega insônia ou inapetência relevante. Mantém psicoterapia, com melhora cada vez maior dos seus sintomas de baixa auto estima e angústia. Até o momento não houve recidiva do episódio depressivo e, por isso, se mantém bem apenas com uso do psicoestimulante.

6. Conclusão

Os fármacos psicoestimulantes são considerados, há muitos anos, instrumentos relevantes na psicofarmacologia moderna. É necessário que os médicos em geral e, em especial, os psiquiatras tenham conhecimento sobre o funcionamento, indicações e limitações destas substâncias.

Os estimulantes são oficialmente indicados para o tratamento de transtornos psiquiátricos já bem caracterizados como o TDAH e a narcolepsia. São também utilizados em terapias adjuvantes na prática médica em geral. Neste caso, sua utilização é avaliada cuidadosamente pelo médico, uma vez que não há consenso ou mesmo indicação em bula para uso em outros transtornos e morbidades.

Conhecer tanto os efeitos terapêuticos quanto os adversos dos psicoestimulantes é de grande relevância para a prática clínica. Tendo em mente estes dados os clínicos podem utilizar os psicoestimulantes de uma forma correta e segura. Conhecer os mecanismos de ação e tentar mensurar o risco do uso indiscriminado das medicações psicoestimulantes, tornou-se uma obrigação para o médico psiquiatra. Além de corretamente indicar seu uso, cabe também ao médico evitar ou mesmo coibir o seu crescente uso abusivo e inadequado.

Por fim, também é muito importante reconhecer de que maneira as substâncias estimulantes vêm sendo utilizadas como drogas recreativas e de abuso aqui no Brasil. Neste capítulo, abordamos o uso abusivo e também o fenômeno de dependência causados por estimulantes ilícitos. Focamos nas substâncias ilícitas mais comuns em nosso meio. São elas: Cocaína, MDMA e Metanfetamina. Entretanto, infelizmente, sabemos que a cada ano novas drogas estimulantes ilícitas chegam às “ruas”. Estas substâncias apresentam grande potencial de causar dependência além de trazerem graves consequências agudas à saúde de seus usuários. Além de um problema de saúde pública, o abuso e dependência de estimulantes deve ser abordado como um grave problema social. Sua utilização e comercialização ilícitas contribuem diretamente para o aumento das taxas de criminalização e violência.

Ao final deste capítulo, o clínico deve ser capaz de reconhecer: (1) quais as indicações clínicas do uso de estimulantes no Brasil; (2) as principais medicações que compõem este grupo, bem como seus mecanismos de ação, efeitos terapêuticos e adversos; (3) conceitos gerais sobre abuso e dependência de estimulantes e; (4) características mais específicas sobre os estimulantes ilícitos mais comuns – Incluindo detalhes sobre seus efeitos psicotrópicos e sobre os avanços (ainda discretos) do tratamento farmacológico da dependência de estimulantes.

Bibliografia

1. Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. Behav Brain Res. 2002, 130: 73-8.

2. A14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry.1999;56:1073–1086.

3. Kahbazi et al. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. Psychiatry Res. 2009, 168 (3): 234-7.

4. Garfinkel BD, Webster CD and Sloman L. Methylphenidate and caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction. 1975. Am J Psychiatry 132: 723-8.

5. Heatherley SV. Caffeine withdrawal, sleepiness, and driving performance: what does the research really tell us? Nutr Neurosci. 2011 May;14(3):89-95.

6. Attwood A, Terry P and Higgs S. Conditioned effects of caffeine on performance in human. 2010. PhysiolBehav. 99: 286-93.

7. Reske M, Eidt CA, Delis DC, Paulus MP. Nondependent stimulant users of cocaine and prescription amphetamines show verbal learning and memory deficits. Biol Psychiatry. 2010 Oct15; 68(8):762-9.

8. Dance, A. Smart drugs: A dose of intelligence. Nature.2016 Mar 3; 531(7592):S2-3.

9. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2011 Apr;41(4):761-7.

10. Rayner L, Hotopf M. Better--but good enough? The first randomised controlled trial of psychostimulants for depressive symptoms in advanced cancer. BMJ Support Pallit Care. 2012 Dec; 2(4):290-1.

11. Abbasowa L, Kessing LV, Vinberg M. Psychostimulants in moderate to severe affective disorder: a systematic review of randomized controlled trials. Nord J Psychiatry. 2013 Dec;67(6):369-82.

12. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology. 2010 Jan;35(1):217-38.

13. Moratalla R, Khairnar A, Simola N, Granado N, García JR, Porceddu PF, Tizabi Y, Costa G, Morelli M. Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms. Prog Neurobiol. 2015; 9(15):100-8.

14. Mahoney JJ, Kalechstein D, de la Garza R. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants.Am J Addict. 2008 Mar-Apr;17(2):83-98.

15. Dacher M, Nugent FS. Opiates and plasticity. Neuropharmacology. 2011 Dec;61(7):1088-96.

16. Bisagno V, Gonzalez B, Francisco J. Cognitive enhancers versus addictive psychostimulants: the good and bad side of dopamine on prefrontal cortical circuits. Pharmacol Res. 2016; 27: 43-66.

17. BS, Timothy Amoroso. The Psychopharmacology of ±3,4 Methylenedioxymethamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. J PsychoactiveDrugs. 2015 Nov-Dec; 47(5):337-44.

18. Bearn J, O'Brien M. "Addicted to Euphoria": The History, Clinical Presentation, and Management of Party Drug Misuse. Int Rev Neurobiol, 2015; 120:205-33.

19. Muller CP, Schumann G. Drugs as instruments: A new framework for nonaddictive psychoactive drug use. Behav Brain Sci. 2011 ; 34(6):293-310.

20. Smirnov, A, Najman JM, Hayatbakhsh R, Plotnikova M, Wells H, Legosz M. Young adults' trajectories of Ecstasy use: A population based study. Addict Behav. 2013 Nov;38(11):2667-74.

21. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS et al. Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of "high". J Pharmacol Exp Ther. 1999; 288(1):14-20.

22. McCreary AC, Müller CP, Filip M. Psychostimulants: Basic and Clinical Pharmacology.Int Rev Neurobiol. 2015;120:41-83.

23. Hulka LM, Eisenegger C, Preller KH, Vonmoos M, Jenni D, Bendrick K. Altered social and non-social decision-making in recreational and dependent cocaine users. Psychol Med. 2014 Apr;44(5):1015-28.

24. Kathryn L. Humphreys MA, Steve S. Lee. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes. JAMA Psychiatry. 2013 Jul;70(7):740-9.

25. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU.Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry. 2013 Dec;74(12):e1169-80.

26. Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, Blokhina E, Mamontova O, Fohr J. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: A randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2012 May;169(5):531-6.

27. Chen YH, Chen CH. The Development of Antibody-based Immunotherapy for Methamphetamine Abuse: Immunization, and Virus-Mediated Gene Transfer Approaches. Curr Gene Ther. 2013 Feb;13(1):39-50.

28. Hone-Blanchet A, Ciraulo DA, Pascual-Leone A, Fecteau S. Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. Neurosci Biobehav Rev. 2015; 59:184-200.