



Novos derivados anfetamínicos utilizados no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: prós e contras

New amphetamine derivatives used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: pros and cons

Nuevos derivados de anfetamina utilizados en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: pros y contras

Sarah Rebeca Dantas Ferreira¹, Evandro Rogério da Silva², Gerlane Guedes Delfino da Silva², Elane Cristina Silva Landim³, Rafael Ferreira do Nascimento⁴, Richard Morrison Couras de Carvalho⁵, Cibério Landim Macêdo⁶.

RESUMO

Objetivo: Discorrer sobre os novos derivados anfetamínicos utilizados para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), destacando aspectos positivos e fragilidades. **Revisão bibliográfica:** O TDAH, uma síndrome do neurodesenvolvimento marcada por desatenção, hiperatividade e impulsividade, possui como primeira escolha de tratamento farmacológico as anfetaminas, como anfetamina, dextroanfetamina, lisdexanfetamina e metilfenidato. Diferentes formulações destes fármacos, desde suspensões orais, comprimidos mastigáveis de liberação prolongada e adesivos transdérmicos são algumas das novas opções para o tratamento. **Considerações finais:** Destaca-se a preferência por anfetaminas em adultos, enquanto o metilfenidato é mais indicado para crianças e adolescentes, embora a lisdexanfetamina também seja uma opção importante. Novas formulações de liberação prolongada, como suspensões orais e comprimidos, demonstraram eficácia e segurança, oferecendo opções terapêuticas mais convenientes, com melhores chances de adesão e menor potencial de abuso, havendo um destaque também para o uso na forma de adesivo transdérmico. No entanto, eventos adversos e fragilidades devem ser considerados na decisão terapêutica. E mesmo com os importantes avanços nesta farmacoterapia, alguns pacientes permanecem sem resposta terapêutica adequada, sendo importante a continuidade dos estudos e desenvolvimento de medicamentos para o tratamento dos diferentes fenótipos de TDAH, permitindo melhor escolha e tratamento mais racional para os pacientes.

Palavras-chave: Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade, Tratamento, Novos derivados anfetamínicos.

ABSTRACT

Objective: Discuss the new amphetamine derivatives used to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), highlighting positive aspects and weaknesses. **Bibliographic review:** ADHD, a neurodevelopmental syndrome marked by inattention, hyperactivity and impulsivity, has amphetamines as the first choice of pharmacological treatment, such as amphetamine, dextroamphetamine, lisdexamfetamine and methylphenidate. Different formulations of these drugs, from oral suspensions, prolonged-release chewable tablets and transdermal patches, are some of the new treatment options. **Final considerations:** The preference for amphetamines in adults stands out, while methylphenidate is more suitable for children and adolescents, although lisdexamfetamine is also an important option. New extended-release formulations, such as oral suspensions and tablets, have demonstrated efficacy and safety, offering more convenient therapeutic

¹ Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (UFPB), João Pessoa – PB.

² Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança HULW-EBSERH (UFPB), João Pessoa – PB.

³ Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Biativos – (UFPB), João Pessoa – PB.

options, with better chances of adherence and less potential for abuse, with emphasis also on use in the form of a transdermal patch. However, adverse events and weaknesses must be considered in therapeutic decisions. And even with the important advances in this pharmacotherapy, some patients remain without an adequate therapeutic response, and it is important to continue studies and develop medications for treatment of different ADHD phenotypes, allowing better choice and more rational treatment for patients.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Treatment, New amphetamine derivatives.

RESUMEN

Objetivo: Discutir los nuevos derivados de anfetaminas utilizados para tratar el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), destacando aspectos positivos y debilidades. **Revisión bibliográfica:** El TDAH, un síndrome del neurodesarrollo marcado por falta de atención, hiperactividad e impulsividad, tiene como primera opción de tratamiento farmacológico las anfetaminas, como la anfetamina, la dextroanfetamina, la lisdexanfetamina y el metilfenidato. Diferentes formulaciones de estos fármacos, desde suspensiones orales, comprimidos masticables de liberación prolongada y parches transdérmicos, son algunas de las nuevas opciones de tratamiento. **Consideraciones finales:** Destaca la preferencia por las anfetaminas en adultos, mientras que el metilfenidato es más indicado en niños y adolescentes, aunque la lisdexanfetamina también es una opción importante. Las nuevas formulaciones de liberación prolongada, como suspensiones orales y comprimidos, han demostrado eficacia y seguridad, ofreciendo opciones terapéuticas más convenientes, con mejores posibilidades de adherencia y menos potencial de abuso, con énfasis también en su uso en forma de parche transdérmico. Sin embargo, en las decisiones terapéuticas se deben considerar los eventos adversos y las debilidades. E incluso con los importantes avances en esta farmacoterapia, algunos pacientes siguen sin una respuesta terapéutica adecuada, y es importante continuar los estudios y desarrollar medicamentos para el tratamiento de diferentes fenotipos del TDAH, permitiendo una mejor elección y un tratamiento más racional para los pacientes.

Palabras clave: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Tratamiento, Nuevos derivados de anfetaminas.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) compreende uma síndrome do neurodesenvolvimento clinicamente heterogênea, relacionada com desatenção, hiperatividade e aumento da impulsividade. Trata-se de um quadro clínico que acomete pessoas em todo o mundo, de todas as idades, mas é descrito como o transtorno psiquiátrico mais comum na infância. A Organização Mundial da Saúde descreve que entre 5-8% das crianças são acometidas com esse transtorno, havendo mais de 4 milhões de novos casos de TDAH diagnosticados neste grupo apenas em 2019 (ILIC I e ILIC M, 2022). Apesar desta prevalência na fase infantil, os sintomas persistem até a vida adulta (ABDA, 2022).

A tríade dos sintomas disfuncionais característicos de pessoas com TDAH, quando não tratados são responsáveis por prejudicar significativamente vários aspectos da vida do indivíduo, desde dificuldades na escola, levando ao insucesso educacional, desemprego, infelicidade, instabilidade emocional e inserção na criminalidade (WILLOUGHBY MT, 2003). Acredita-se que o TDAH possa ser causado por diversos fatores, desde o componente genético, até fatores ambientais, nascimento prematuro, pré-eclâmpsia, hipertensão, sobrepeso e obesidade materna, exposição materna ao cigarro ou outras drogas, dentre várias possíveis causas (NGAN M, et al., 2019; KIM JH, et al., 2020).

A fisiopatologia do TDAH parece envolver múltiplos neurotransmissores. Inúmeros estudos destacam o papel de disfunções da dopamina e da noradrenalina no desenvolvimento da doença, mas recentemente, elencou-se que alterações na via serotoninérgica, da acetilcolina, dos opioides e do glutamato também parecem estar associados aos sintomas da síndrome, uma vez que esses neurotransmissores estão associados entre outras funções, a memória de trabalho, regulação emocional e processamento de recompensas (MALTEZOS S, et al., 2014; FARAONE SV, et al., 2015).

As condutas terapêuticas mais atuais sobre o tratamento do TDAH evidenciam que a associação entre o tratamento não farmacológico (psicoterapia e atividade física) e farmacológico apresentam maior eficácia

terapêutica a curto prazo. Entre as variadas classes de medicamentos utilizados para o tratamento de TDAH, destacam-se as anfetaminas, que são as drogas de primeira escolha (CORTESE S, 2020). O mecanismo de ação das anfetaminas envolve aumento dos níveis sinápticos de dopamina e noradrenalina, através da inibição dos transportadores de dopamina e de noradrenalina, reduzindo a recaptação destes, aumentando sua ação na fenda sináptica, além de inibir o transportador vesicular de monoamina (VMAT-2) e a monoamina oxidase (MAO), reduzindo a degradação das monoaminas. Também já foi descrito o efeito sobre outros neurotransmissores, como acetilcolina, opioides e glutamato, seja diretamente, através do aumento da liberação pré-sináptica ou através de vias downstream (AVELAR AJ, et al., 2013; QUELCH DR, et al., 2014).

Entretanto, com o passar dos anos, devido a efeitos colaterais, novas drogas foram desenvolvidas com o intuito de reduzir estes efeitos, apresentando melhor eficácia em doses menores e novas formas farmacêuticas, facilitando a adesão ao tratamento. Baseado nestas premissas, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre os novos derivados anfetamínicos utilizados no tratamento do TDAH, descrevendo vantagens e desvantagens ao utilizar esse tratamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As diretrizes mundiais descrevem que o tratamento farmacológico do TDAH é classificado pelo uso de drogas estimulantes e não estimulantes. Entre as drogas estimulantes, têm-se anfetaminas, sendo classe de primeira de escolha. Entre as anfetaminas utilizadas na clínica para o tratamento do TDAH, temos diferentes apresentações de anfetamina, dextroanfetamina (ou dexanfetamina), lisdexanfetamina e metilfenidato (NICE, 2018).

Em estudo de Cortese S, et al. (2018), os autores estimaram a eficácia comparativa e tolerabilidade de medicamentos orais para TDAH entre as diferentes faixas etárias (crianças, adolescentes e adultos). Os autores chegaram à conclusão de que o metilfenidato seria a melhor escolha para o tratamento de crianças e adolescentes, enquanto que as anfetaminas seriam a melhor opção para o tratamento farmacológico do TDAH em adultos.

Nestes indivíduos, as anfetaminas foram os compostos mais eficazes, tanto por avaliação médica, como por autorrelato do usuário. Já em crianças e adolescentes, embora as anfetaminas fossem mais eficazes que o metilfenidato de acordo com as avaliações dos médicos, o metilfenidato apresentou melhor aceitabilidade. A molécula de anfetamina contém apenas um centro quiral e a partir deste consegue-se dois enantiômeros ativos, os isômeros dextrogiros (d)-anfetamina e levogiro (l)-anfetamina. Os dois isômeros apresentam propriedades farmacocinéticas diferentes, sendo a meia-vida de eliminação da d-anfetamina cerca de 10 horas, enquanto a l-anfetamina apresenta cerca de 12 horas, podendo chegar até quase 14 horas, somado às diferentes propriedades neurofarmacológicas (HEAL DJ, et al., 2013).

Em modelos animais, percebeu-se que a d-anfetamina apresentava melhores efeitos em reduzir a hiperatividade e a impulsividade, enquanto a l-anfetamina parecia apresentar uma maior especificidade para manter a atenção. Sabendo disto, vários medicamentos à base de anfetaminas, com diferentes proporções de cada isômero foram desenvolvidos para o tratamento do TDAH. Alguns consistem em uma formulação contendo apenas d-anfetamina, porém uma formulação enantiomérica atualmente disponível consiste numa proporção de 3:1 de d-anfetamina para l-anfetamina (SAGVOLDEN T e XU T, 2008).

A mistura racêmica de proporção 1:1 de anfetamina de liberação imediata foi estudada e comprovada sua eficácia e segurança, bem como em um estudo secundário, foi realizado a avaliação de possível alteração destes resultados avaliando as respostas de acordo com o gênero de crianças entre 6-12 anos, em fase escolar. Os autores concluíram que ambos os sexos responderam igualmente bem ao tratamento, apresentando início do efeito e duração de forma semelhante, entretanto, os meninos demonstraram mais comportamentos de oposição e de conduta desordenada do que as meninas antes e depois do tratamento com a formulação (CHILDRESS AC, et al., 2019). A lisdexanfetamina foi o primeiro e segue sendo o único pró-fármaco utilizado para o tratamento do TDAH, ou seja, este fármaco precisa sofrer metabolização para liberar o componente ativo, d-anfetamina. Durante o seu desenvolvimento, ele foi pensado para apresentar

uma duração de ação mais longa e menor potencial de abuso, quando comparado a outras formulações orais com estimulantes, sendo administrado apenas uma vez ao dia. Atualmente, ele é indicado para crianças acima de 6 anos, podendo ser utilizado também por adultos, especialmente, quando o tratamento com metilfenidato não atingiu as metas clínicas desejadas (FRAMPTON JE, 2018).

Diversos estudos destacam que crianças e adolescentes com TDAH, principalmente em idade escolar, apresentam sintomas oscilantes durante o dia, sendo ainda mais incômodo durante o período matinal e que anfetamina oral geralmente não começa a controlar os sintomas até pelo menos 1 hora após a administração, além do fato de várias crianças e adolescentes precisarem de múltiplas doses do medicamento para obter uma resposta eficaz (FARAONE SV, et al., 2017).

Baseado nisto e no aumento das pesquisas e do desenvolvimento tecnológico, novas formas farmacêuticas para o tratamento do TDAH foram desenvolvidas com o passar dos anos. Childress AE, et al. (2018) e Childress AC, et al. (2019) realizaram um estudo clínico para avaliar os efeitos de uma suspensão oral de liberação prolongada de anfetamina em crianças, bem como avaliar eficácia e segurança.

A tecnologia utilizada no medicamento se baseia na composição de anfetamina não revestida ligada a anfetamina revestida, sendo a formulação projetada para inicialmente ocorrer uma liberação rápida do medicamento, seguida por uma liberação prolongada sustentada. Os resultados do estudo demonstraram que os efeitos começam a ser observados 30 minutos após a administração e perduram por pelo menos 13 horas após a administração, tornando-se uma ótima opção de tratamento para crianças, inclusive por ser a primeira anfetamina líquida, permitindo melhor fracionamento das doses. Esses dados foram corroborados no estudo de Faraone SV, et al. (2023).

A partir destes estudos, seguindo a mesma tecnologia de formulação, também foi desenvolvido a anfetamina na forma de comprimido de liberação prolongada, podendo ser utilizado como comprimido mastigável ou engolido inteiro. Cutler AJ, et al. (2022) avaliaram a segurança e eficácia desta formulação para adultos, sendo estas comprovadas, além de ser considerada equivalente à formulação da suspensão para crianças citada anteriormente.

A palatabilidade dos comprimidos também foi avaliada, em que os indivíduos que participaram do estudo, ao fazerem uso da formulação, classificou a sensação na boca, o sabor e se haveria sabor residual. A maioria dos sujeitos classificou a experiência sensorial geral como agradável ou muito agradável, independente do uso destes antes ou após o café da manhã. Estes dados são considerados importantes para ajudar os pacientes na adesão ao tratamento, uma vez que farão uso dele por longos períodos (PARDO A, et al., 2021).

Pensando principalmente no tratamento de TDAH em crianças, comprimidos mastigáveis de liberação prolongada de metilfenidato estão sendo avaliados. A tecnologia desta formulação é baseada na molécula de metilfenidato ser recoberta por partículas de sulfonato de poliestireno, desta forma, mesmo sendo mastigada, as propriedades de liberação controlada permanecem intactas. Ao se avaliar parâmetros farmacocinéticos deste fármaco, observou-se uma equivalência ao ser administrado inteiro ou mastigado, além de não haver alteração da absorção independente do pH. Esta formulação apresentou efeitos iniciais em cerca de 2 horas e estes perduraram por cerca de 8 horas em crianças com 6 anos de idade ou mais (CHILDRESS AC, et al., 2018).

Geralmente, a utilização clínica dos medicamentos da classe dos estimulantes tem a sua indicação para serem tomados no início da manhã e aqueles que apresentam uma liberação prolongada, duram todo o dia, começando a perder eficácia no início da noite. Sabendo disto, a formulação codificada como HLD200, foi a primeira formulação de metilfenidato com formulação retardada e de liberação prolongada, sendo projetada para ser administrada a noite e começar a ter efeito, apenas cerca de 8-10 horas após a administração, com o intuito de fornecer cobertura de redução dos sintomas do TDAH desde as primeiras horas do dia (CHILDRESS AC, 2016; ZAHED G, et al., 2022). Ao avaliar o metilfenidato de liberação controlada, em estudo de fase III, com crianças de 6-12 anos em fase escolar, conclui-se que este composto é seguro e eficaz, porém, os autores destacam que mesmo utilizando-se doses mais altas do que as doses usuais em monoterapia, entretanto, o aparecimento de efeitos colaterais foram semelhantes e comparáveis ao

tratamento com outras formulações de metilfenidato, para o tratamento de TDAH (CHILDRESS AC, et al., 2020a, b).

Pouco se sabe sobre o uso crônico de metilfenidato, desta forma, a segurança e os efeitos adversos relacionados ao metilfenidato de liberação prolongada e conseqüentemente a tolerabilidade foi avaliada a longo prazo (12 meses) com crianças de 4-6 anos. Foi observado melhora dos sintomas em um tempo relativamente curto, cerca de 12 semanas e a droga foi considerada segura para fazer uso a longo prazo, entretanto, alguns eventos adversos relacionados ao uso do medicamento foram descritos. O acompanhamento e avaliação da pressão arterial, durante o tempo de uso do medicamento são necessários, já que houve aumentos e reduções desta durante o uso. Em relação às alterações nos parâmetros de peso e altura, foram semelhantes às causadas por outras formulações de metilfenidato, havendo a necessidade de monitoramento, assim como a insônia, que pode surgir ou ressurgir em cerca de 10% dos usuários (CHILDRESS AC, et al., 2022).

Uma mistura de sais de anfetaminas também está em fase de estudo clínico. A mistura codificada como SHP465 contém sulfato de dextroanfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina, e aspartato de anfetamina monohidratada. Esta formulação possui esferas de liberação imediata e esferas de liberação a longo prazo, permitindo ser utilizado apenas uma vez ao dia. Durante estudos clínicos, confirmou-se a eficácia desta droga para o tratamento de TDAH em adultos, induzindo redução nos sintomas (ADLER LA, et al., 2020). E ao se avaliar as doses de 25, 50 e 75 mg, todas foram igualmente eficazes, sem uma relação dose-resposta evidenciada nos estudos (FRICK G; et al., 2020). Através de revisões sistemáticas, também se chegou à conclusão de que os sais de anfetamina podem ser mais eficazes no tratamento dos sintomas de TDAH do que o metilfenidato (FARAONE SV, et al., 2021). Apesar de existirem dados demonstrando que problemas de sono são comuns em adultos com TDAH, Surman CB, et al. (2019), avaliaram se a qualidade do sono seria um fator comprometedor para a eficácia e conseqüente adesão ao tratamento com SHP465.

Os dados obtidos demonstraram que o comprometimento do sono em adultos que iniciaram o tratamento com esta droga não influenciou negativamente na resposta ao tratamento ou nas funções diárias. Se este resultado for extrapolado, clinicamente o achado indica que distúrbios de sono não devem ser fator limitante e excludente para a escolha do tratamento com drogas estimulantes. Também é importante destacar que não houve avaliação de problemas de sono associados ao tratamento com SHP465, desta forma, os próprios autores indicam a avaliação e acompanhamento pré e pós tratamento com a droga em questão. Outra forma farmacêutica que apresenta vantagens, são adesivos transdérmicos, que garantem redução da frequência de administração do medicamento. O fato de não necessitar engolir o comprimido apresenta-se como um fator positivo principalmente para crianças, facilitando a utilização, que pode ser comprovada e acompanhada pelos pais ou responsáveis, apenas observando visualmente o adesivo, além de reduzir o metabolismo de primeira passagem, efeitos colaterais gastrintestinais e o risco de interações medicamentosas (FINDLING RL e DINH S, 2014).

Atualmente, o único tratamento transdérmico para TDAH aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) é um adesivo transdérmico de metilfenidato (FINDLING RL e DINH S, 2014), como alternativa para o uso de anfetaminas orais e para os pacientes que não respondem ao metilfenidato, foi desenvolvido um sistema transdérmico de dextroanfetamina. Cutler AJ, et al. (2022) realizaram a avaliação da eficácia e segurança desta formulação para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes e observou-se melhorias nos pacientes que fizeram uso da formulação, apresentando efeitos, cerca de 2 horas após a administração e perdurando por até 12 horas, sendo estas após 3 horas de remoção do adesivo. Os autores destacam que a formulação foi segura e bem tolerada por todos os participantes do estudo e que desta forma, têm-se uma excelente alternativa, principalmente para crianças que não querem ou não conseguem fazer uso de formulações orais. As fragilidades da formulação destacadas foram o tempo de início, um pouco mais lento do que outras formulações e as poucas e leves irritações locais devido à aplicação do adesivo, sendo indicado a alternância dos locais de aplicação. Alguns estudos também destacam os grandes índices de comorbidade associados aos indivíduos que apresentam TDAH.

Cerca de 22% dos indivíduos apresentam algum transtorno de humor, 34% algum transtorno de ansiedade, 15% algum transtorno comportamental e 11% transtorno por dependência de substâncias (Fayyad J, et al., 2017), desta forma, ao escolher o tratamento mais adequado, a presença ou não de comorbidades deve ser avaliada, uma vez que transtornos de humor ou ansiedade mais leves e instabilidade emocional podem responder ao tratamento do TDAH e podem ser tratados concomitantemente, assim como o abuso de drogas e álcool que deve ser estabilizado, mas também pode ser tratado simultaneamente (KOOIJ JJS, et al., 2019).

O questionamento se o uso de estimulantes, desde cedo, seria capaz de induzir ou não uma maior tendência à dependência de substâncias, ainda é um ponto de inquietude e discussão. Diversas meta-análises descritas no trabalho de Franke B, e colaboradores (2018) indicam que ao se comparar crianças que fizeram uso de medicamentos para TDAH a longo prazo e aquelas sem histórico de tratamento, não houve diferença entre as taxas de abuso ou dependência de substâncias. Também é descrito na literatura, um efeito protetor contra esse abuso, naqueles indivíduos que eram tratados para TDAH (DALSGAARD S, et al., 2014).

Apesar das inúmeras vantagens e eficácia indiscutível, os derivados anfetamínicos apresentam uma série de efeitos colaterais já descritos, como diminuição do apetite, distúrbios do sono, dores de cabeça, sonolência, desconforto abdominal, náuseas e vômitos, irritabilidade, alterações de humor, prisão de ventre, fadiga e sedação. Alterações cardiovasculares ainda são discutidas e aparecem de forma controversa na literatura, entretanto, em estudos coorte, não foram encontrados aumento de eventos cardiovasculares graves após a administração de medicamentos para TDAH em crianças ou adultos (FRANKE B, et al., 2018). A associação entre o uso de medicamentos para o tratamento de TDAH e déficit de crescimento, altura e peso é descrito na literatura de forma dicotômica. Ahlberg R, et al. (2023) realizaram um estudo epidemiológico na Suécia e concluíram que a baixa estatura poderia estar relacionada ao TDAH e não ao tratamento, uma vez que a baixa estatura estaria presente, mesmo antes do início do tratamento medicamento para o transtorno. Fatores como comorbidade psiquiátrica, baixo nível socioeconômico e uma certa parcela da genética familiar também parecem ter participação na causa de baixa estatura.

A grande maioria dos estudos sobre TDAH relatam dados sobre crianças ou adultos jovens, porém, também deve-se avaliar e haver uso racional dos derivados anfetamínicos em indivíduos idosos. Estudos recentes descrevem aumento brusco das prescrições de drogas estimulantes a pessoas com mais de 65 anos de idade, entre os anos de 2010-2020 e apesar de os efeitos colaterais, especialmente cardiovasculares desta classe de substâncias ser controverso, pessoas com mais idade, fisiologicamente, apresentam maior risco cardiovascular (BRUMBAUGH S, et al., 2022). Portanto, entender como as anfetaminas agem e seus efeitos colaterais é de suma importância para o uso racional destes medicamentos. Observou-se nesta revisão uma gama de novas alternativas terapêuticas para o tratamento do TDAH, algumas em fase de estudos clínicos, outras disponíveis já para comercialização, mas destaca-se que apesar de todos os avanços no tratamento do TDAH, uma parcela dos indivíduos ainda segue sem responder de maneira eficaz aos tratamentos existentes, desta forma é importante a continuação das pesquisas e entendimento da fisiopatologia da doença, para que ocorra o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, sempre buscando melhores efeitos, menores doses e menores índices de efeitos colaterais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TDAH é uma condição clínica complexa e multifatorial, apresentando igual complexidade no seu tratamento. A utilização de anfetaminas ainda é o padrão-ouro de tratamento do TDAH, desta forma, uma vez que a tecnologia está avançando, novas formulações como misturas racêmicas de anfetaminas e novas formas farmacêuticas, como suspensões orais, pastilhas mastigáveis, comprimidos de liberação retardada e prolongada, adesivos transdérmicos de derivados anfetamínicos, entre outras, estão sendo novas alternativas para o tratamento do TDAH. Desta forma, destaca-se a importância do desenvolvimento de novas formas de apresentação, visando melhorar a adesão ao tratamento e abranger os diferentes fenótipos de TDAH, bem como cita-se que entender as opções terapêuticas, com vantagens e desvantagens permite melhor escolha e tratamento mais racional para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ABDA. Associação Brasileira do Déficit de Atenção. 2015. Disponível em: <http://www.tdah.org.br/> Acesso em: 13 set. 2023.
2. ADLER LA, et al. Post hoc responder and remission analyses from two studies of SHP465 mixed amphetamine salts extended-release among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2020; 30(7): 427-438.
3. AHLBERG R, et al. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), ADHD Medication, and Shorter Height: A Quasi-experimental and Family-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2023; 62(12): 1316-1325.
4. AVELAR AJ, et al. Amphetamine augments vesicular dopamine release in the dorsal and ventral striatum through different mechanisms. *Journal of neurochemistry*, 2013; 125(3): 373-385.
5. BRUMBAUGH S, et al. Trends in characteristics of the recipients of new prescription stimulants between years 2010 and 2020 in the United States: an observational cohort study. *EClinicalMedicine*, 2022; 50: 101524.
6. CHILDRESS AC, et al. A post hoc comparison of prior ADHD medication dose and optimized delayed-release and extended-release methylphenidate dose in a pivotal phase III trial. *Clinical Therapeutics*, 2020; 42(12), 2332-2340.
7. CHILDRESS AC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of HLD200, a delayed-release and extended-release methylphenidate, in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an evaluation of safety and efficacy throughout the day and across settings. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2020; 30(1): 2-14.
8. CHILDRESS AC, et al. Early-onset efficacy and safety pilot study of amphetamine extended-release oral suspension in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2019; 29(1): 2-8.
9. CHILDRESS AC, et al. Gender effects in the efficacy of racemic amphetamine sulfate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Advances in Therapy*, 2019; 36: 1370-1387.
10. CHILDRESS AC, et al. Long-term treatment with extended-release methylphenidate treatment in children aged 4 to < 6 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2022; 61(1): 80-92.
11. CHILDRESS AC, et al. QuilliChew extended-release chewable tablets for the treatment of ADHD in patients ages 6 years old and above. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2018; 15(12): 1263-1270.
12. CHILDRESS AC, et al. The efficacy and safety of evekeo, racemic amphetamine sulfate, for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: A multicenter, dose-optimized, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover laboratory classroom study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2015; 25(5): 402-414.
13. CHILDRESS AC. Methylphenidate HCL for the treatment of ADHD in children and adolescents. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2016; 17(8): 1171-1178.
14. CHILDRESS AE, et al. Efficacy and safety of amphetamine extended-release oral suspension in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018; 28: 306–313.
15. CORTESE S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2018; 5(9): 727-738.
16. CORTESE S. Pharmacologic Treatment os Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1050-1056.
17. CUTLER AJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study to evaluate the efficacy and safety of amphetamine extended-release tablets in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2022; 83(5): 41875.
18. DALSGAARD S, et al. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood—a naturalistic long-term follow-up study. *Addictive behaviors*, 2014; 39(1): 325-328.
19. FARAONE SV, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2015; 1: 15020.
20. FARAONE SV, et al. Early morning functional impairments in stimulant-treated children with attention-deficit/hyperactivity disorder versus controls: Impact on the family. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2017; 27(8): 715-722.
21. FARAONE SV, et al. Efficacy of Amphetamine Extended-Release Oral Suspension in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effect Size Across the Day. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2023; 33(1): 14-19.
22. FARAONE SV, et al. The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021; 128: 789-818.
23. FAYYAD J, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2017; 9: 47-65.
24. FINDLING RL et al. Transdermal therapy for attention-deficit hyperactivity disorder with the methylphenidate patch (MTS). *CNS drugs*, 2014; 28: 217-228.
25. FRAMPTON JE. Lisdexamfetamine dimesylate: a review in paediatric ADHD. *Drugs*, 2018; 78: 1025-1036.

26. FRANKE B, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 2018; 28(10): 1059-1088.
27. FRICK G, et al. Triple-bead mixed amphetamine salts (SHP465) in adults with ADHD: results of a phase 3, double-blind, randomized, forced-dose trial. *Journal of Attention Disorders*, 2020; 24(3): 402-413.
28. HEAL DJ, et al. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *Journal of psychopharmacology*, 2013; 27(6): 479-496.
29. ILIC I, ILIC M. Global incidence of attention deficit/hyperactivity disorder among children. *Biology and Life Sciences Forum. MDPI*, 2022; 1(6).
30. KIM JH, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(11): 955–70.
31. KOOIJ JJS, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry*, 2019; 56(1): 14-34.
32. MALTEZOS S, et al. Glutamate/glutamine and neuronal integrity in adults with ADHD: a proton MRS study. *Transl. Psychiatry*, 2014; 4: e373.
33. NGAN M, et al. Risk factors and impact of ADHD on children with recent Onset Epilepsy. *HK J Paediatr (new series)*. 2019; 24(2): 65.
34. NICE. National Institute for Health and Care Excellence Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>. Acesso em 25 out. 2023.
35. PARDO A, et al. Assessing Palatability of a New Amphetamine Extended-Release Tablet Formulation for the Treatment of ADHD. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021; 2979-2985.
36. QUELCH DR, et al. Imaging endogenous opioid peptide release with [11C] carfentanil and [3H] diprenorphine: influence of agonist-induced internalization. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2014; 34(10): 1604-1612.
37. SAGVOLDEN T e XU T. l-Amphetamine improves poor sustained attention while d-amphetamine reduces overactivity and impulsiveness as well as improves sustained attention in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*, 2008; 4(1): 1-12.
38. SURMAN CB, et al. post-hoc analyses of the effects of baseline sleep quality on SHP465 mixed amphetamine salts extended-release treatment response in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS drugs*, 2019; 33: 695-706.
39. WILLOUGHBY MT. Developmental course of ADHD symptomatology during the transition from childhood to adolescence: a review with recommendations. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003; 44: 88-106.
40. ZAHED G, et al. The Effect of Long-Acting Methylphenidate and Modafinil on Attention and Impulsivity of Children with ADHD using a Continuous Performance Test: A Comparative Study. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2022; 16(3): 67.