

**Título:**

**TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NA PERTURBAÇÃO DE HIPERACTIVIDADE E DÉFICE DE ATENÇÃO**

**PHARMACOTHERAPY OF HYPERACTIVITY AND ATTENTION DEFICIT DISORDER**

**Autores:**

Ana Sofia Branco, Armando Fernandes

**Correspondência:**

Armando Fernandes

Unidade de Desenvolvimento Infantil

Serviço de Pediatria

Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-035 Lisboa

E-mail: [amrf@netcabo.pt](mailto:amrf@netcabo.pt)

## **Resumo**

A perturbação de hiperactividade e défice de atenção constitui um problema clínico frequente e importante em Pediatria.

Os autores efectuam uma breve revisão teórica da perturbação de hiperactividade e défice de atenção com especial incidência nas possíveis terapêuticas farmacológicas.

**Palavras-chave:** criança, perturbação de hiperactividade e défice de atenção, terapêutica farmacológica.

## **Summary**

Hyperactivity and attention deficit disorder is a frequent and important problem in Paediatrics.

The authors briefly review the main characteristics of this pathology with special focus on the possible drug therapies.

**Key-words:** child, drug treatment, hyperactivity and attention deficit disorder

## **Introdução**

Ao longo das últimas décadas, assistiu-se a um aumento considerável no diagnóstico, na terapêutica e na investigação relacionados com a perturbação de hiperactividade e défice de atenção (PHDA), apesar de ter sido pela primeira vez descrita há mais de um século (George Still, 1902).<sup>(1)</sup>

À medida que clínicos e investigadores adquiriram mais experiência na PHDA tornou-se notório que o impacto desta perturbação nos diferentes aspectos funcionais do indivíduo era muito superior ao imaginado. A PHDA não só interfere com a aprendizagem e com o comportamento durante a infância, mas também pode comprometer o funcionamento em múltiplas áreas ao longo de toda a vida. De acordo com estudos efectuados a PHDA pode conduzir a disfunções significativas ao nível ocupacional, educacional e familiar podendo desencadear uma enorme variedade de problemas de saúde, sociais e económicos.

Os avanços recentes na reformulação da terapêutica com psicoestimulantes para a PHDA resultaram no desenvolvimento de fármacos com um início rápido de acção e uma longa duração de efeito. Outras moléculas com mecanismo de acção diferente, como a atomoxetina, também têm sido aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para utilização em crianças com a PHDA.

## **Considerações Gerais**

A PHDA é muito frequente na infância, atingindo cerca de 1,7-16% da população, dependendo da população e dos métodos de diagnóstico utilizados. Estudos recentes indicam que 4-6% das crianças em idade escolar têm PHDA. Prevalências superiores a 20% têm sido descritas em crianças oriundas de meios sócio-económicos menos favorecidos. Esta perturbação é 2 a 8 vezes mais frequente no sexo masculino do que no sexo feminino<sup>(2-7;9;10)</sup>.

As crianças com a PHDA apresentam um padrão comportamental caracterizado, essencialmente, por um persistente défice de atenção, desadequado à sua fase de desenvolvimento, com ou sem hiperactividade, impulsividade e/ou distracção comprometendo significativamente o desempenho da criança em casa, na escola e com os seus pares. Estes comportamentos poderão iniciar-se nos primeiros anos de vida e, embora os sintomas observáveis possam variar em qualidade e em quantidade durante o desenvolvimento, a maioria dos indivíduos com a PHDA continuam a apresentar algumas manifestações na vida adulta<sup>(2-7;9)</sup>.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que o diagnóstico da PHDA seja estabelecido com base no Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª Edição (DSM-IV), da Academia Americana de Psiquiatria<sup>(2-9)</sup>. Os sintomas de PHDA têm de: iniciarem-se antes dos 7 anos de idade; persistirem por um período de pelo menos 6 meses; serem mais frequentes e graves do que o típico para crianças nos mesmos estádios de desenvolvimento; manifestarem-se em múltiplos contextos, nomeadamente na escola e em casa; provocarem compromisso significativo nas actividades sociais, académicas ou ocupacionais; não ocorrerem exclusivamente durante a evolução de perturbações do espectro autista, de esquizofrenia ou de outra doença psicótica, ou de outras doenças mentais<sup>(3;6-8;10;11)</sup>.

### **Etiologia**

A fisiopatologia subjacente à PHDA ainda não está totalmente esclarecida, mas pensa-se que possam estar implicados múltiplos factores. Estudos genéticos envolvendo famílias, gémeos e indivíduos adoptados apoiam uma predisposição genética para a PHDA (maior incidência desta perturbação nos familiares das crianças atingidas, particularmente nos gémeos monozigóticos). Os genes possivelmente implicados na patogénese incluem os genes dos receptores da dopamina D4 (repetição de 7 alelos), D5, D2, o gene do transportador da dopamina DAT1 e da dopamina  $\beta$ -hidroxilase. A apoiar esta teoria está o facto de os fármacos mais utilizados para a PHDA possuírem uma actividade dopaminérgica proeminente consistente com uma disfunção dopaminérgica subjacente<sup>(12)</sup>. No entanto, a eficácia de terapêuticas com actividade noradrenérgica ou serotoninérgica na terapêutica da PHDA indica que a disfunção ao nível de outros neurotransmissores possa estar também implicada<sup>(12)</sup>.

Estudos por ressonância magnética (RM) revelaram diferenças estruturais no cérebro de doentes com a PHDA. Os rapazes sem a PHDA apresentam uma assimetria dos núcleos caudados, sendo o do lado direito maior do que o do lado esquerdo, enquanto que nos rapazes com a PHDA essa assimetria não se verifica. A RM, também, revela alterações a nível dos lobos frontais (as alterações evidenciadas ao nível da memória em indivíduos com a PHDA sugere uma disfunção selectiva pré-frontal ao invés de uma perturbação global com a mesma localização)<sup>(12)</sup> e um volume reduzido no rostrum e corpo rostral do corpo caloso de doentes com a PHDA<sup>(2;7;8-10;13)</sup>.

Estudos com tomografia por emissão de positrões (TEP) têm revelado que adultos com a PHDA

apresentam menor metabolismo da glicose a nível dos lobos frontais, em comparação com indivíduos sem a PHDA. Este padrão de hipoactividade, acredita-se que resulte de alterações dos neurotransmissores nos lobos frontais. Outros estudos revelaram diminuição da actividade da DOPA descarboxilase e armazenamento da dopamina (córtex pré-frontal)<sup>(12)</sup>. Parece que a terapêutica farmacológica com psicoestimulantes compensa estas alterações, uma vez que indivíduos com a PHDA apresentam um aumento de actividade quando tratados com os referidos fármacos. Altas concentrações de metabolitos da dopamina no líquor têm sido correlacionadas com altos graus de hiperactividade e com uma boa resposta à terapêutica com psicoestimulantes.

Os factores ambientais ou sociais também contribuem para o desenvolvimento desta patologia nomeadamente (toxinas, como o chumbo, o álcool e o fumo do tabaco, elementos das famílias provenientes de baixos estratos sócio-económicos, etc.)<sup>(2;4;8;10)</sup>.

### **Diagnóstico**

A confirmação do diagnóstico requer a síntese da informação colectada dos pais, dos professores e de outros profissionais escolares ou médicos, bem como uma avaliação da criança através de uma história clínica detalhada, de um exame objectivo completo, de uma avaliação neurodesenvolvimental funcional, da aplicação de várias escalas (Conners Rating Scales - Escala para Pais e Escala para Professores, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Test, etc.) e, por vezes, de outros procedimentos não rotineiros (avaliação pedopsiquiátrica e educativa, RM, TEP, etc.)<sup>(3;6-8;10;14)</sup>. Com base na informação recolhida, o clínico formula o diagnóstico tendo em conta a natureza dos sintomas e o grau de disfunção associado<sup>(7;11)</sup>. Esta tarefa é dificultada pela ausência de testes específicos ou, por enquanto, de marcadores específicos, a ocorrência de sintomas num espectro contínuo na população, e a sua frequente associação com outras doenças neurodesenvolvimentais ou psiquiátricas (perturbação de oposição, perturbação de conduta, perturbação bipolar, perturbação de ansiedade e dificuldades de aprendizagem, presentes numa percentagem significativa destes doentes (30-60%)<sup>(3;6-8;10;14)</sup>.

### **Terapêutica**

O esclarecimento do indivíduo afectado e da sua família tem de ser considerado como um componente essencial de qualquer esquema terapêutico e que pode englobar programas especiais de educação

(intervenção comportamental, intervenção cognitivo-comportamental, etc.), a psicoterapia e a terapêutica farmacológica. É fundamental que as famílias e os educadores aceitem e compreendam as crianças com comportamentos típicos da PHDA<sup>(2;3;7;10;13;15-17)</sup>.

## **Terapêutica Farmacológica**

### **A - Psicoestimulantes**

A eficácia da terapêutica com psicoestimulantes, que tem sido utilizada no tratamento da PHDA há mais de 50 anos, tem sido estabelecida em numerosos estudos<sup>(18)</sup>. Os psicoestimulantes são fármacos simpaticomiméticos estruturalmente semelhantes às catecolaminas endógenas. Acredita-se que eles actuem como neurotransmissores em certas áreas do cérebro, corrigindo as alterações bioquímicas que interferem com a atenção e com o controlo do impulso<sup>(2;3;7;10;12;15-17; 19-20)</sup>.

Resultados de estudos efectuados indicam que aproximadamente 70% das crianças respondem favoravelmente ao primeiro psicoestimulante administrado, com melhoria concomitante nos seus sintomas de PHDA. Estudos mais prolongados sugerem que a melhoria sintomática persiste enquanto se mantiver a terapêutica<sup>(21)</sup>.

#### **1 - Psicoestimulantes de curta duração de acção**

Os fármacos de curta duração de acção utilizados na PHDA incluem o metilfenidato (Ritalina®), a dextro-(D)-anfetamina, a D,L-anfetamina e a pemolina. Foram os primeiros fármacos utilizados na PHDA. O mais conhecido e utilizado é o metilfenidato. Dada a sua associação com hepatotoxicidade, raras mas potencialmente fatal, a pemolina não deve ser utilizada. Os compostos de curta duração de acção têm um efeito entre 3 a 6 horas e devem ser administrados 2 a 3 vezes por dia<sup>(21)</sup>. Geralmente, apenas se medicam as crianças com mais de 5-6 anos de idade. Deve começar-se com uma posologia baixa (0,3 mg/kg/dia), 1 a 3 vezes/dia, com ou após as refeições, e ir-se aumentando lentamente a dose até se alcançar a eficácia desejada e/ou se atingirem os efeitos secundários. A dose máxima diária é de 2 mg/kg ou 60 mg<sup>(2;7;10;13)</sup>.

#### **2 - Psicoestimulantes de Primeira Geração**

Este grupo de fármacos apresenta uma duração de acção intermédia entre 4 a 10 horas, de forma a limitar o número de doses a 2 diárias. No entanto as preparações de metilfenidato de acção intermédia provaram

ser menos eficazes do que as de curta duração, limitando a sua utilização<sup>(21)</sup>.

### 3 - Psicoestimulantes de Segunda Geração (início rápido e longa duração de acção)

Actualmente existem quatro compostos com este mecanismo de acção, três dos quais contêm metilfenidato (Concerta®, Metadate® CD e Ritalina® LA) e um (Adderall® XR) constituído por sais mistos de anfetaminas. Qualquer um destes compostos pode ser utilizado como terapêutica inicial, eliminando a necessidade da utilização em primeiro lugar de um fármaco de curta duração de acção. O Metadate® e a Ritalina® LA controlam os sintomas durante 6 a 8 horas (devem ser utilizados em crianças que só necessitam do efeito terapêutico durante o período escolar ou que apresentem diminuição do apetite à noite) enquanto o Adderall® XR e o Concerta® são eficazes durante 10-12 horas (indicados em crianças que necessitem de controlar a sua sintomatologia durante o período escolar bem como nas actividades posteriores ao mesmo)<sup>(21)</sup> (Fig. 1).

D- Anfetamina	20-60 min	1-2 h	4-6 h	2-3
D,L- Anfetamina	30-60 min	1-2 h	4-6 h	2
Longa Duração				
Metadate®CD Ritalina® LA	30 min-2 h	Padrão bimodal	6-8 h	1-2
Concerta®	30 min - 2h	Padrão bimodal	12 h	1
Adderall® XR	1-2 h	Padrão bimodal	10~12 h	1

Figura 1 - Comparação entre psicoestimulantes de curta e longa duração de acção

#### Concerta®

Foi o primeiro psicoestimulante de libertação prolongada disponível no mercado. Tem um sistema temporal de libertação por via osmótica (OROS) que permite o início da acção do fármaco após a sua ingestão seguida da manutenção do seu efeito nas 12 horas subsequentes<sup>(21)</sup>.

Após a administração oral do fármaco a concentração plasmática média de metilfenidato aumenta rapidamente nas primeiras 2 horas, seguido de um aumento gradual nas 3 a 4 horas subsequentes. O pico é atingido 6 a 8 horas após a administração, diminuindo posteriormente até ao seu nível basal às 24 horas<sup>(21)</sup>. Estudos efectuados revelaram que este fármaco é uma terapêutica segura e eficaz no tratamento

de crianças com a PHDA, equivalente à administração de metilfenidato (3 vezes/dia)<sup>(21)</sup>.

### **Metadate CD**

O Metadate CD® foi o segundo composto de libertação prolongada a ser aprovado pela FDA. É constituído por cápsulas de 20 mg que contêm uma mistura de componentes de libertação imediata e prolongada na proporção de 30:70. O perfil farmacocinético indica um aumento rápido da concentração plasmática com um pico 1,5 horas após a administração e um segundo pico após 4,5 horas<sup>(21)</sup>.

### **Ritalina LA**

A Ritalina® LA foi o último psicoestimulante a ser aprovado pela FDA. Tal como o Metadate® CD é constituída por cápsulas que contêm uma mistura de componentes de libertação imediata e prolongada na proporção de 50:50. O perfil farmacocinético indica um aumento rápido da concentração plasmática com um pico 1 a 3 horas após a administração e um segundo pico após 6 horas<sup>(21)</sup>.

### **Adderall XR**

O Adderall® XR foi aprovado pela FDA em 2001 e é constituído por uma mistura de sais neutros de anfetaminas na proporção de 50:50, um de libertação rápida e um segundo de libertação prolongada com duração de acção entre 4 a 6 horas<sup>(21)</sup>.

### **Eficácia**

Apesar da comparação da eficácia directa dos quatro compostos de longa duração de acção ainda não ter sido efectuada, a eficácia dos seus componentes activos tem sido estudada extensivamente. O metilfenidato e a D,L-anfetamina são equivalentes na terapêutica da PHDA, o que é igualmente verdade para as formulações de longa duração de acção<sup>(21)</sup>.

### **Efeitos Secundários**

A maioria dos efeitos secundários relacionados com a terapêutica com psicoestimulante é ligeira, de curta duração, cedendo a ajustes na dose e no horário de administração da terapêutica. Entre os mais frequentes encontram-se: a anorexia, a perda de peso, a insónia, o efeito “rebound”, a dor abdominal, as cefaleias, e as náuseas. Mais raramente podem ocorrer: taquicardia, elevação de pressão arterial, nervosismo, erupções cutâneas, vertigem, leucopenia, trombocitopenia, febre e artralgias. Muito raramente podem ocorrer: baixa do limiar convulsivo, sintomas psicóticos, perda de cabelo<sup>(2;7;10;13)</sup>. Sabe-se actualmente



que a terapêutica com psicoestimulante não tem efeitos ao nível da supressão do crescimento, parecendo estar relacionada com a própria perturbação<sup>(21)</sup>.

Apresentam ainda interacções medicamentosas: com os descongestionantes nasais, os antidepressivos tricíclicos, alguns anticonvulsivantes e os anticoagulantes orais<sup>(2;7;10;13)</sup>.

### **Crianças em idade pré-escolar**

As crianças com menos de 5 anos constituem uma população menos estudada e várias considerações deverão ser tidas em conta antes de se iniciar a terapêutica neste grupo etário. A primeira das questões suscitadas relaciona-se com a validade do diagnóstico nesta idade sendo a segunda o número limitado de dados retirados de ensaios clínicos sobre os benefícios da utilização de metilfenidato neste grupo. Apesar da óbvia necessidade de mais estudos e dos desafios diagnósticos nesta faixa etária, a experiência clínica sugere que os sintomas da PHDA podem ser eficazmente solucionados com a terapêutica com psicoestimulante<sup>(21)</sup>.

### **Adolescentes e adultos**

A terapêutica de adolescentes e adultos também engloba vários desafios, um dos quais é a sub-dosagem. Dado que a maioria das linhas orientadoras da terapêutica com psicoestimulantes são relativas à experiência em crianças em idade escolar, a prescrição de doses nestas idades pode não atingir o limiar adequado à existência de benefício clínico. As doses indicadas devem ser calculadas de acordo com o estabelecido para a idade escolar (metilfenidato 1-2 mg/kg/dia e D,L-anfetamina 0,5mg/Kg/dia)<sup>(21)</sup>.

### **PHDA e Comorbilidade**

Indivíduos com patologia associada requerem uma avaliação cuidada prévia ao início da terapêutica com psicoestimulantes. É importante estabelecer qual a patologia que condiciona o maior grau de morbidade. Em alguns casos, a terapêutica com psicoestimulantes pode exacerbar a patologia coexistente ou esta inibir a resposta à mesma terapêutica. Desta forma a patologia prevalente deverá constituir o objectivo principal do tratamento<sup>(2;7;10;13;16)</sup>.

### **B - Atomoxetina** (ainda não comercializada em Portugal)

A atomoxetina é um potente inibidor específico da recaptação da noradrenalina a nível cerebral. Foi aprovado para administração em crianças com mais de 6 anos, adolescentes e adultos pela FDA em

2002<sup>(22)</sup>.

Dados preliminares indicam que pode ser comparável ao metilfenidato na terapêutica da PHDA. Os estudos efectuados demonstraram a eficácia da atomoxetina tanto ao nível da hiperactividade/impulsividade como ao nível do défice de atenção<sup>(22)</sup>. Um estudo recentemente publicado demonstrou a eficácia deste fármaco e a melhoria consistente da sintomatologia durante 24 horas só com uma toma diária<sup>(23)</sup>. Os dados até agora colectados das investigações realizadas demonstram a redução dos sintomas de PHDA, bem como a melhoria do funcionamento social e familiar<sup>(23)</sup>.

A dose inicial deve ser 0,5 mg/Kg/dia com possibilidade de aumentar a cada três dias até se atingir a dosagem associada ao melhor controlo da sintomatologia com menos efeitos secundários<sup>(24)</sup>.

A atomoxetina é habitualmente bem tolerada. Os efeitos secundários mais frequentes incluem a dor abdominal, os vómitos, a diminuição do apetite, as cefaleias e a tosse. Não está descrita a suspensão da terapêutica resultante da exacerbação de tiques<sup>(25)</sup>. Tal como os psicoestimulantes pode alterar a pressão arterial e o ritmo cardíaco pelo que se recomenda uma monitorização regular<sup>(24)</sup>.

### **C - Antidepressivos tricíclicos (ADT)**

Os ADT modulam a função de vários neurotransmissores cerebrais, especialmente a noradrenalina e a serotonina, através do bloqueio da recaptção pré-sináptica. A desipramina e a nortiptilina são mais selectivas a nível noradrenérgico e estão associadas a menos efeitos secundários em populações sensíveis. As vantagens desta classe de fármacos incluem uma semi-vida relativamente longa (aproximada de 12 horas), ausência de potencial abuso e efeitos benéficos no humor, ansiedade, sono e tiques<sup>(22)</sup>.

Existem múltiplas referências na literatura que atestam a eficácia dos ADT na terapêutica da PHDA. Em 33 estudos que avaliaram a eficácia dos ADT, 91% relataram melhoria da sintomatologia da PHDA. As substâncias mais frequentemente estudadas são a imipramina e a desipramina<sup>(22)</sup>. Os ADT podem ser utilizados em caso de falência da terapêutica com psicoestimulantes, em casos de depressão ou ansiedade associada ou em casos de perturbação de tiques<sup>(22)</sup>.

Dado o potencial risco de efeitos secundários a nível cardiológico, antes de se iniciar a terapêutica com este grupo de fármacos dever-se-á proceder a uma avaliação cardiológica que deverá se repetida a intervalos regulares a durante a administração da mesma<sup>(22)</sup>.

**D - Antidepressivos não tricíclicos - Bupropion**

O bupropion apresenta efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos indirectos. Tem demonstrado ser eficaz em crianças com a PHDA em estudos efectuados e em comparação com o metilfenidato. De forma semelhante, o bupropion tem sido bem tolerado e eficaz em adultos. É habitualmente bem tolerado e não está associado a complicações cardíacas ou gastrointestinais associadas aos ADT<sup>(22)</sup>.

**E - Agonistas  $\alpha$ -2 Noradrenérgicos**

Neste grupo estão incluídas a clonidina e a guanfacina, que podem ser eficazes em casos de PHDA com intolerância ou resposta incompleta à administração da terapêutica com psicoestimulantes clássica<sup>(22)</sup>. Entre os fármacos não psicoestimulantes utilizados na PHDA, a clonidina é um dos mais frequentemente prescritos. Pensa-se que o seu mecanismo de acção envolva a regulação da libertação da noradrenalina a partir do locus coeruleus<sup>(22)</sup>.

**F - Inibidores Específicos da Recaptação da Serotonina**

Os fármacos deste grupo disponíveis incluem a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina e a sertralina. Actualmente não existem estudos comprovativos que apoiem a sua utilização na PHDA. No entanto, dada a elevada comorbilidade poderão existir situações em que possam ser utilizados<sup>(22)</sup>.

## **Recomendações Terapêuticas**

Apesar da existência de diversas terapêuticas disponíveis, a eficácia e a duração de acção devem ser consideradas na opção inicial. As vantagens significativas das fórmulas de longa duração são evidentes (aumento da aderência, melhor controlo dos sintomas durante um maior período de tempo). Na ausência de estudos comparativos entre a terapêutica com psicoestimulantes e a atomoxetina (que ainda não se encontra comercializada) recomenda-se iniciar o tratamento com fármacos psicoestimulantes. Nos casos que não respondam a esta terapêutica e atendendo ao diferente mecanismo de acção da atomoxetina, pode-se considerá-la como terapêutica de segunda linha, quando disponível<sup>(24)</sup>.

Nos casos que não respondam às duas opções o diagnóstico deverá ser reconsiderado e a possibilidade de coexistência de patologias associadas equacionada (com eventual utilização de outras terapêuticas adequadas a cada caso específico)<sup>(24)</sup>.

## **Conclusão**

O prognóstico das crianças e dos adolescentes com a PHDA tem melhorado graças à maior eficácia das terapêuticas e a um melhor entendimento da própria patologia.

Em muitos casos, os sintomas atenuam-se à medida que a idade avança, mas estudos prospectivos recentes revelaram que cerca de 78% das crianças com a PHDA mantêm as manifestações típicas na adolescência e 10-60% na adultícia<sup>(7;20;26)</sup>.

Adultos não tratados, quando comparados com controlos sem problemas comportamentais na idade escolar, mostram um aumento da incidência de comportamentos agressivos, da perturbação da personalidade anti-social, da perturbação da conduta, de depressão, de divórcio, de abandono da escola precocemente, e de abuso de álcool e de drogas<sup>(7)</sup>.

Esta visão pessimista tem sido mitigada pela variedade crescente de novas opções terapêuticas e pelo maior reconhecimento clínico desta entidade. Se abordada de forma correcta, os sintomas podem ser reduzidos ou minimizados, diminuindo o impacto negativo da patologia em crianças, adolescentes, nas suas famílias e na própria sociedade.

**Bibliografia**

- 1- Fernandes A. Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção. *Acta Pediatr Port* 2001; 32:91-8
- 2 - Ammerman RT, Hersen M, Last CG. A prescriptive approach to treatment of children and adolescents. In: Ammerman RT, Hersen M, Last CG, editors. *Handbook of Prescriptive Treatments for Children and Adolescents*. 2nd ed. Boston: Allyn Bacon, 2000: 1-9.
- 3 - Swanson J, Lerner M, March J, Gresham FM. Assessment and intervention for attention-deficit / hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 993-1009.
- 4 - Levine MD. Attention and dysfunctions of attention. In: Levin MD, Carey WB, Crocker AC, editors. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 499-519.
- 5 - Spencer T, Bierderman J, Wilens T. Attention deficit / hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 915-28.
- 6 - Daruna JH, Dalton R, Forman MA. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson - Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 100-3.
- 7 - Greenberg S. Learning disabilities and attention deficit hyperactivity disorder. In: Feldman W, editor. *Evidence-Based Pediatrics*. Hamilton: BC Decker, 2000: 413-35.
- 8 - American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 9 - Mercugliano M. What is attention-deficit / hyperactivity disorder? *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 831-44.
- 10 - Baren M. Pediatric psychopharmacology. In: Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 809-27.
- 11 - Conners CK. Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit / hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 857-70.
- 12- Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (10): 1281-99.
- 13- Bennet FC, Brown RT, Craver J, Anderson D. Stimulant medication for the child with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 929-44.
- 14 - Morgan AM. Diagnosis of attention-deficit / hyperactivity disorder in the office. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 871-84.
- 15 - Accardo P. A rational approach terapia ocupacional the medical assessment of the child with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 845-56.
- 16 - Silver LB. Alternative (nonstimulant) medications in the treatment of attention-deficit / hyperactivity disorder in children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 965-75.

- 17 - Dalton R. Psychologic treatment of children and adolescents. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson - Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 89-94.
- 18 - Wood A. Treatment of Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder *N Engl J Med* 1999; 340(10): 780-88.
- 19 - Blackman JA. Attention-deficit / hyperactivity disorder in preschoolers. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 1011-25.
- 20 - Robin AL. Attention-deficit / hyperactivity disorder in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 1027-38.
- 21 - Biederman J. Practical considerations in stimulant drug selection for the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patient - Efficacy, potency and titration. *Today's Therapeutic Trends* 2002; 20 (4): 311-28.
- 22 - Buck ML. New agents and second line therapies for Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Pediatr Pharm* 2002; 8(4): 1-4
- 23 - Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C. Once Daily Atomoxetine Treatment for Children and Adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11): 1896-901.
- 24 - Stein MA, Baren M. Welcome progress in the diagnosis and treatment of ADHD in adolescence *Contemp Pediatr* 2003; 20(8): 83-110.
- 25 - McCracken JT, Sallee R, Leonard HL. Improvement of ADHD by atomoxetine in children with tic disorders. Program and abstracts of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 50 th Annual Meeting; October 14-19, 2003; Miami, Florida. Abstract B28
- 26 - Hechtman L. Predictors of long-term outcome in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5): 1039-52.