

Variante p.Gly143Glu no Gene *CES1* Associada a Resposta Adversa ao Metilfenidato numa Criança: Relato de Caso

p.Gly143Glu Variant in *CES1* Gene Associated with an Adverse Response to Methylphenidate in a Child: Case Report

Palavras-chave: Carboxilesterase/genética; Criança; Hidrolases de Éster Carboxílico/genética; Metilfenidato/farmacocinética; Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Carboxylesterase/genetics; Carboxylic Ester Hydrolases/genetics; Child; Methylphenidate/pharmacokinetics

A perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) é uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais frequentes em idade pediátrica. Apesar de o metilfenidato ser amplamente utilizado no seu tratamento, a sua eficácia em crianças com perturbação do espectro do autismo (PEA) e PHDA comórbida tende a ser inferior e os eventos adversos mais frequentes e graves.¹

O metilfenidato é metabolizado pela carboxilesterase 1 (CES1), sendo convertido no metabolito inativo ácido ritalínico. A variante p.Gly143Glu (rs71647871) do gene *CES1* associa-se à redução da atividade enzimática, aumento da exposição sistêmica ao fármaco e maior risco de reações adversas.² A frequência alélica estimada desta variante é 3,7% na população caucasiana, sendo a maioria dos portadores heterozigóticos.² Mesmo em heterozigotia, esta variante associa-se a alterações farmacocinéticas, incluindo aumento da área sob a curva (AUC), da concentração máxima (C_{max}) e do tempo de semi-vida do metilfenidato.³

Apresentamos o caso de uma criança do sexo feminino, de nove anos, com diagnóstico de PEA e PHDA, sem fatores psicossociais relevantes. Por irrequietude, impulsividade e desatenção com impacto funcional, iniciou metilfenidato de liberação imediata, 5 mg/dia, observando-se agravamento comportamental, com irritabilidade marcada e agitação. Foi posteriormente tentada atomoxetina, na dose de 0,5 mg/kg/dia. Contudo, após aumento da dose para 0,75 mg/kg/dia, verificou-se agravamento da irritabilidade, motivando a sua suspensão.

Perante resposta adversa ao metilfenidato e à atomoxetina, associada a antecedentes de respostas atípicas a outros psicofármacos, num contexto de PEA, o caso foi discutido com a equipa de Genética. Solicitou-se avaliação farmacogenética alargada, incluindo pesquisa de variantes no gene *CES1* e genótipo do gene *CYP2D6*, que identificou a variante p.Gly143Glu em heterozigotia e o genótipo *CYP2D6* *4/*4, correspondente ao fenótipo de metabolizador lento. A variante *CES1* poderá ter contribuído para a resposta adversa observada ao metilfenidato, enquanto o genótipo *CYP2D6* é compatível com a intolerância observada à atomoxetina, fármaco para o qual existem recomendações farmacogenéticas formais com base no genótipo *CYP2D6*.⁴ Contudo, dada a complexidade genética e

clínica da PEA, não é possível estabelecer uma relação causal direta.

Introduziu-se lisdexanfetamina 30 mg/dia, com resposta terapêutica e boa tolerância. Após 24 meses, mantém benefício terapêutico sustentado, com 50 mg/dia. A lisdexanfetamina é um profármaco convertido em d-anfetamina por hidrólise nos eritrócitos, processo independente da CES1, constituindo uma alternativa apropriada neste contexto.⁵

Embora não existam recomendações farmacogenéticas formais para o metilfenidato, este caso ilustra o potencial contributo da farmacogenética na individualização terapêutica perante respostas atípicas, particularmente em crianças com PEA.

PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

Apresentação do caso clínico em sessão clínica no Hospital Dona Estefânia.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CMN: Redação do manuscrito e revisão da literatura.

IF, HB, SA: Revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO PARENTAL

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, Correll CU, Glennon JC, Hoekstra PJ, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:1513-31.
2. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1241-8.
3. Stage C, Jürgens G, Guski LS, Thomsen R, Bjerre D, Ferrero-Miliani L, et al. The impact of CES1 genotypes on the pharmacokinetics of methylphenidate in healthy Danish subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:1506-14.
4. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (CYP)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106:94-102.
5. Childress AC, Kmolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:937-74.

Catarina M. NASCIMENTO ¹, Iolanda FAUSTINO ¹, Henrique BRITO ¹, Sílvia AFONSO ²

¹. Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.

². Unidade de Desenvolvimento do Centro de Estudo do Bebê e da Criança. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina M. Nascimento. catarina.nascimento3@ulssjose.min-saude.pt

Revisto por/Reviewed by: Rita Saúde Penha, Márcia Rodrigues

Recebido/Received: 19/02/2026 - **Aceite/Accepted:** 07/05/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24657>

