CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
CURSO DE FARMÁCIA

JEAN CUPAIUOLO MATOS
MARIANA ROSA DIAS

SEGURANÇA DO USO TERAPÊUTICO DO METILFENIDATO PARA O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ribeirão Preto
2020

JEAN CUPAIUOLO MATOS

MARIANA ROSA DIAS

SEGURANÇA DO USO TERAPÊUTICO DO METILFENIDATO PARA O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de Curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá para obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Dra. Andrea Queiróz Ungari.

RIBEIRÃO PRETO

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

S459

Segurança do uso terapêutico do metilfenidato para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma revisão bibliográfica/ Jean Cupaiuolo Matos; Mariana Rosa Dias - Ribeirão Preto, 2020.

36p.il

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Andrea Queiróz Ungari

1. Metilfenidato 2. TDAH 3. Reações adversas I. MATOS, Jean Cupaiuolo III. DIAS, Mariana Rosa III. UNGARI, Andrea Queiróz IV. Título

CDU 615

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB[8] 9878

JEAN CUPAIUOLO MATOS

MARIANA ROSA DIAS

SEGURANÇA DO USO TERAPÊUTICO DO METILFENIDATO PARA O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de Curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá para obtenção do título de bacharel.

Data de aprovação:_____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

_____

Dra. Andrea Queiróz Ungari.
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

_____

Dra. Mônica Maruno.
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

_____

Dra. Vanessa Leiria Campo.
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Ribeirão Preto

2020

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a DEUS primeiramente, por nos permitir chegar até o final desta etapa estando sempre presente nos momentos de dificuldade, dando-nos sabedoria, discernimento e saúde para a conclusão.

Aos nossos pais que abriram mão de seus sonhos, para que conseguíssemos realizar os nossos, estando sempre do nosso lado nos momentos mais difíceis nos dando apoio, incentivo e apoiando quando a maior vontade desta trajetória era desistir.

As minhas irmãs que sempre estiveram ao meu lado me fazendo enxergar que mesmo quando tudo parecia impossível, haveria uma luz no fim do túnel, onde tudo daria certo era só ter fé e determinação (Jean Cupaiuolo).

Aos parentes, amigos e colegas de classe, o nosso muito obrigado, mesmo de forma indireta por terem contribuído para realização do sonho.

Aos professores, mestres e coordenadores que muitas vezes se fizeram mais que títulos, se fizeram parte de toda esta caminhada, sendo pais, amigos, professores, irmãos e nos mostrando que o conhecimento abre portas, é só crer no nosso potencial.

A nossa orientadora Andrea Ungari pela total disponibilidade, ajuda, paciência e persistência na elaboração deste projeto; não foi fácil a caminhada, mas sem você ela seria muito mais difícil.

A minha parceira do tão temido TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO, por não ter desistido de mim, ter acredito no meu potencial e ter me mostrado que com foco, objetivo e garra eu era capaz sim (Jean Cupaiuolo).

“As dificuldades são o aço estrutural
que entra na construção do caráter.”
(Carlos Drummond de Andrade)

RESUMO

O objetivo deste estudo foi buscar informações relacionadas a reações adversas e problemas com o uso do cloridrato de metilfenidato, utilizado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em grande escala por crianças e adultos, e ainda não apresenta estudos que comprovem efeitos colaterais que podem surgir a longo prazo. Além disso, há estudos que apresentam efeitos colaterais não citados na bula. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura em que as buscas foram realizadas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde de acordo com asespecificidades de cada uma, em 28 de dezembro de 2019. Foram selecionados 11 estudos para extração dos dados, excluindo-se seis por não se relacionarem diretamente com o objeto de pesquisa. Os estudos selecionados foram relatos de caso, estudos observacionais e ensaios clínicos relatando reações adversas a medicamentos (RAM) leves/comuns e em menor número, mais raras e graves. Esse estudo reforça a necessidade de monitoramento do metilfenidato quanto aos aspectos de segurança relacionados à farmacoterapia, bem como sua relação com a resposta a curto e longo prazo.

Palavras-chave: Metilfenidato. TDAH. Efeitos Colaterais. Reações adversas.

ABSTRACT

The aim of this study was to seek information related to adverse events and problems with the use of methylphenidate hydrochloride, used to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in a large scale of children and adults, and still does not study what proves effects that may arise in the long run. In addition, there are studies that have effects not mentioned in the package insert. This is an integrative literature review in which the bars were performed in the Medline / Pubmed, Embase, Scielo and Virtual Health Library databases according to the specificities of each one, on December 28, 2019. 11 were selected studies for data extraction, excluding six because they are not directly related to the research object. The selected studies were related to cases, observational studies and clinical trials related to mild / common adverse drugs (ADRs) and in smallernumbers, more rare and severe. This study reinforces the need to monitor methylphenidate for safety aspects related to pharmacotherapy, as well as its relationship with a short and long term response.

Keywords: Methylfenidate. ADHD. Side Effects. Adverse Reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anfetamina e Metilfenidato: estrutura química..... 15
Figura 2 - Noradrenalina e Dopamina: estrutura química..... 16
Figura 3 - Mecanismo de ação do metilfenidato na fenda sináptica..... 17
Figura 4 - Curva de Ação do Cloridrato de Metilfenidato..... 18
Figura 6 - Fluxograma da Seleção de Estudos 26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégias de Busca 24
Quadro 2 - Características dos Estudos Incluídos (n = 11) 28
Quadro 3 - Exemplificação dos estudos de destaque 34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12
1.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade 12
1.2 Tratamento 13
1.2.1 Metilfenidato 15
2 OBJETIVO 21
2.1 Objetivo Geral 21
2.2 Objetivos Específicos 21
3 MATERIAIS E MÉTODOS 22
3.1 Desenho do estudo 22
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão 22
3.3 Estratégia de busca 23
3.4 Seleção dos estudos 25
4 RESULTADOS 27
5 DISCUSSÃO 31
6 CONCLUSÃO 35
REFERÊNCIAS 37

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

O comportamento humano é muito utilizado como objeto de estudo, a partir do modelo da biologia. Nessa linha de raciocínio, o modo em que o ser humano pensa e age são reflexos de todos os seus funcionamentos psíquicos e cerebrais, além de neurotransmissores, genética, entre outros (GUARIDO, 2007).

Segundo Coelho (2015, p. 21):

> As questões e dilemas éticos do indivíduo a cada dia menos tem a ver com a sua liberdade e poder de decisão – e mais com as dosagens bioquímicas de seu cérebro e com a indicação de fármacos. Da mesma forma, as sensações, emoções, percepções e estilos de pensar e agir do indivíduo, a estética da existência, está se tornando da alçada das prescrições médicas.

O corpo humano adoece mediante ao não funcionamento adequado físico e psíquico deixando de responder idealmente como proposto. O ser humano começa a ser visto fora de seu contexto biopsicossocial, como se fosse possível observar qualquer fenômeno fora das relações que o constituem. A medicina, então, tem a pretensão de eliminar sintomas, uma vez que o médico irá examinar a doença, no sentido de combatê-la, ao invés de avaliar a pessoa que está doente e os diversos fatores que podem ter levado ao adoecimento (COELHO, 2015).

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é conhecido por ser uma síndrome heterogênica, de etiologia multifatorial, dependente de fatores genético-familiares, adversidades biológicas e psicossociais de transtorno sintomatológico de desatenção, hiperatividade e impulsividade que se manifestam de maneira desproporcional tendo em vista a idade e o nível de desenvolvimento do indivíduo (CORNEJO *et al*., 2005; ROHDE *et al*., 2005; SÁNCHEZ; VELARDE; BRITTON, 2011). Os fatores biológicos que estão envolvidos no diagnóstico nos revelam que não há um marcador biológico que seja diagnóstico do TDAH. Como grupo, na comparação com pares, crianças com TDAH apresentam encefalogramas com aumento de ondas lentas, volume encefálico total reduzido na ressonância magnética e, possivelmente, atraso da maturação cortical no sentido póstero anterior, embora esses achados não sejam diagnósticos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO, 2018).

Estudos científicos na região frontal do cérebro e em suas conexões, que são responsáveis pelo comportamento humano, mostram que portadores do TDAH apresentam alterações nessas regiões, sendo responsáveis pelo comportamento inquieto, desatento, impulsivo e nervoso (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO, 2018).

O TDHA passa a ser considerado pela *American Psychiatric Association*, em 2013, como um problema de saúde pública com implicações consistentes em atividades motoras excessivas, na dificuldade em sustentar a atenção e no controle dos impulsos. Estas características podem comprometer o comportamento funcional do indivíduo no âmbito familiar, social, laboral e acadêmico (JIN *et al*., 2013).

Seu início é precoce, por volta da infância, onde o mesmo acompanhará este indivíduo por toda a vida. Sua evolução tende a ser crônica, sem repercussões significativas em diversos contextos de vida, onde os mesmos estão sujeitos a apresentarem alguns problemas desde o modo de como se incluem na sociedade, relacionamento interpessoal e intrapessoal, sendo eles baixa autoestima, conflitos familiares e problemas de relacionamento entre iguais e conjugais (BIEDERMAN *et al*., 2012; VAQUERIZO-MADRID, 2005).

Os principais sintomas do transtorno caracterizam-se por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Por isso, crianças e adolescentes geralmente apresentam problemas em relação ao aprendizado e inquietude, o que leva os pais a procura de tratamento medicamentoso para a solução destes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO, 2018).

O propósito na terapêutica do TDAH é o aumento da concentração, atenção e memória, bem como diminuição do cansaço e impulsividade (DOMITROVIC; CALIMAN, 2018).

1.2 Tratamento

No século XX, com o aumento da produção industrial a sociedade apareceu com o discurso de medicalização para o bem-estar pessoal. Com isso, através da anfetamina que foi sintetizada em 1887 na Alemanha, surgiu-se a benzedrina nome comercial da anfetamina na forma farmacêutica de pó para ser inalada. Pois nesta forma garantia mais força, resistência e aumento de concentração aos usuários (BRANT; CARVALHO, 2012).

A substância benzedrina é considerada a primeira do grupo das anfetaminas a ser sintetizada, e foi a partir de 1937 que passou a ser usada para o tratamento de patologias neuropsiquiátricas, como depressão e parkinsonismo pós-encefalítico. Mesmo com os diversos efeitos colaterais notou-se que a benzedrina diminuía a agitação de crianças (BRANT; CARVALHO, 2012).

O tratamento do TDAH se dá por uma combinação entre terapia medicamentosa, orientações fornecidas por profissionais especializados sobre o assunto para os pais e professores, sobretudo também certos feitos ensinados ao próprio indivíduo portador do transtorno (ANASTOPOULOS *et al*., 2008). Em 1930, algumas pesquisas acabaram dando incidências de que as drogas utilizadas para o tratamento poderiam estimular e aumentar a quantidade de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) no cérebro humano, onde por meio dessa estimulação normalizava por um curto tempo os comportamentos do TDAH (SMITH; STRICK, 2001; ZAMETKIN; RAPOPORT, 1987).

Os medicamentos para o tratamento do TDAH acabam sendo muito utilizados em época escolar, para que a criança possa executar suas tarefas diárias normalmente durante a semana, interrompendo assim sua utilização aos finais de semana e em épocas de férias. Esta alternativa de interrupção se dá na tentativa do medicamento não trazer para o indivíduo ou até mesmo amenizar efeitos colaterais que acabam sendo mais frequentes na sua utilização diária (BONADIO, 2013).

Com a utilização da terapia medicamentosa, acaba-se observando que esta causa no indivíduo uma redução do apetite, anorexia, insônia, ansiedade,irritabilidade, labilidade emocional, cefaleia e dores abdominais. Em uma frequência menor observam-se também alterações de humor, pesadelos e isolamento social (BARKLEY *et al*., 1990; ROHDE; MATTOS, 2003; WILENS *et al*., 2003).

A terapia não medicamentosa é comumente utilizada em conjunto com o medicamento, onde tem se notado uma grande eficácia por demonstrar-se um tratamento bem positivo e útil ao trabalhar com todo o contexto social da criança diagnosticada (pais e professores) (BIERDEMAN; SPENCER, 1999; VAN DER *et al*., 1996).

O profissional terapeuta ficará responsável em passar para o próprio adulto portador do transtorno, ou no caso de uma criança para os pais ou responsáveis, todas as informações possíveis e necessárias sobre o TDAH, promovendo alterações ambientais que favoreçam o desenvolvimento da criança. A interação

terapeuta-pais voltada para as práticas educativas é um dos alvos com os resultados mais positivos (ROHDE; HALPERN, 2004).

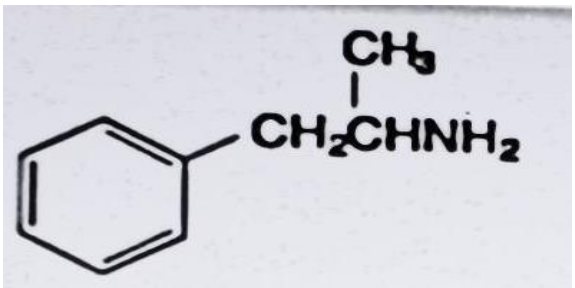
1.2.1 Metilfenidato

O metilfenidato foi sintetizado na Suíça pelo farmacêutico Leandro Panizzon, patenteado e comercializado no ano de 1954 pela CIBA, conhecida atualmente por Novartis S/A (BRANT; CARVALHO, 2012). É a substância considerada de primeira escolha para o tratamento do TDHA, entre as perspectivas que preconizam o tratamento medicamentoso com psicoestimulantes (BIANCHI *et al*., 2017).

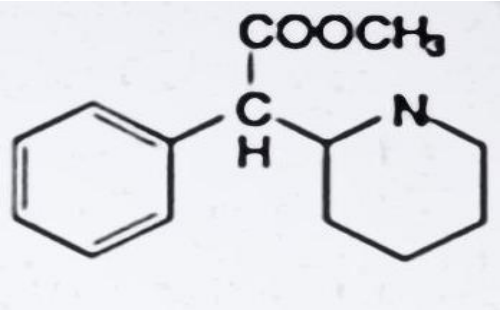
A compreensão do princípio ativo do metilfenidato, conhecido como um dos fármacos mais utilizados para o tratamento do TDAH é o principal suporte para a teoria da hipofunção dopaminérgica, pois o mesmo proporciona aumento do nível de dopamina na fenda sináptica em regiões como o *striatum*, porém em contrapartida, o mesmo acaba exercendo a função de amenização aos sintomas do transtorno (BIEDERMAN; SPENCER, 1999; THAPAR *et al*., 1999; VAIDYA *et al*., 1998).

O metilfenidato pertence à família das anfetaminas por apresentar propriedades químicas e farmacológicas muito semelhantes, e é categorizado como estimulante psicomotor. Contribui para a elevação em dopamina e noradrenalina extracelular (RANG *et al*., 2012).

Figura 1 - Anfetamina e Metilfenidato: estrutura química



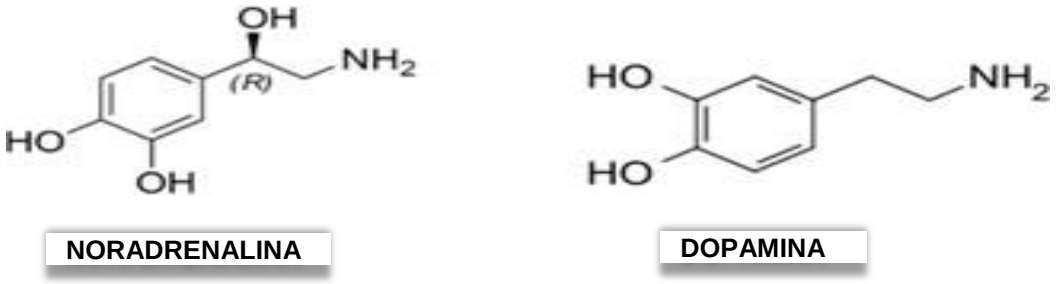
ANFETAMINA



METILFENIDATO

Fonte**:** Adaptado de (RANG *et al*., 2012).

Figura 2 - Noradrenalina e Dopamina: estrutura química

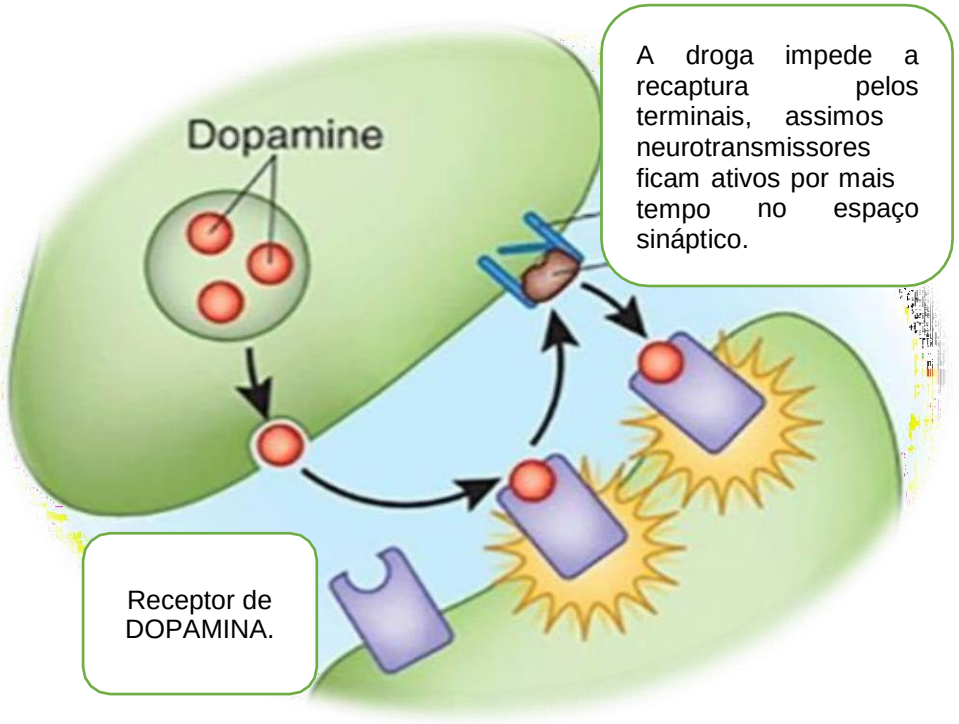


Fonte: Adaptado de Oliveira e Calábria (2018).

O fármaco tem ação no sistema nervoso central, especificamente nos receptores alfa e beta adrenérgicos e indiretamente age na liberação de dopamina e noradrenalina em terminais sinápticos. Sua aceitação no organismo é tanta que após ingestão observa-se efeito em 30 minutos (ANDRADE et al., 2017).

A Figura 3 exemplifica o mecanismo de ação da droga metilfenidato nas terminações sinápticas, após uso.

Figura 3 - Mecanismo de ação do metilfenidato na fenda sináptica



Fonte: Adaptado de COELHO, 2015.

Além disso, o fármaco é absorvido pelo intestino e cólon, mas apresenta metabolismo pré-sistêmico, em que apenas 20% entra para a circulação sistêmica. É metabolizado pela carboxilesterase e apresenta meia vida de 2 a 4 horas (RANG et al., 2012). A biotransformação é rápida e devido ao ácido alfa-fenil-2-piperidino acético apresenta clearance sistêmico médio de 0,17 L/h/Kg (SÃO PAULO, 2007).

No Brasil, o metilfenidato possui duas formas de ação no sistema nervoso central, sendo de curta e longa duração. A apresentação de curta duração possui dosagem de 10 mg e, com uma duração de 3 a 4 horas no organismo. Há também disponível no mercado, a Ritalina LA® (cloridrato de metilfenidato), que é conhecida como medicamento de longa duração, fornecida em três apresentações sendo de 20 mg, 30 mg e 40 mg, onde as mesmas possuem uma duração em média de 6 a 8 horas, sendo comum apenas uma administração diária, tendo diferenciação no seu tempo de ação (WILSON et al., 2006).

Já o Concerta® (cloridrato de metilfenidato) apresenta um tempo de ação um pouco superior à Ritalina LA® e possui três diferentes tipos de apresentações, sendo 18 mg, 36 mg e 54 mg. Seu sistema de liberação osmótica oral permite uma liberação constante, evitando variações de concentração plasmática (WILSON *et al*., 2006).

Os medicamentos de uso prolongado apresentam vantagens no que se refere à manutenção dos efeitos terapêuticos ao longo do dia e diminuição dos efeitos colaterais (HEGER et al., 2006), além de favorecer a adesão terapêutica e evitar o uso na escola (CORREIA FILHO; PASTURA, 2003; HEGER *et al*., 2006; ROTTA, 2006).

Figura 4 - Curva de Ação do Cloridrato de Metilfenidato

Medicamentos	Apresentações	Tempo médio de ação	Dose média diária	Dose máxima diária	Curva de ação Dosagem liberada / tempo médio de ação
Metilfenidato de liberação imediata (Ritalina®)	Comprimido 10mg	3h-4h	0,6 mg/kg (crianças) 40 mg (adultos)	1 mg/kg (crianças) 60mg (adultos)	
Metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS[1] - Ritalina LA®)	Cápsula de liberação modificada 10mg/20mg/ 30mg/40mg	8h	0,6 mg/kg (crianças) 40 mg (adultos)	60 mg (crianças) 80 mg (adultos)	
Metilfenidato de liberação prolongada (sistema OROS[2] - Concerta®)	Comprimido revestido de liberação prolongada 18mg/36mg/54mg	12h	0,6 mg/kg (crianças) 54 mg (adultos)	1 mg/kg (crianças) 72 mg (adultos)	

Fonte: Adaptado de (CARDOSO; BURIGO; OLIVEIRA, 2019).

Vale ressaltar que o metilfenidato de liberação prolongada de sistema SODAS (*Spheroidal Oral Drug Absorption*) - Ritalina LA® e de liberação prolongada desistema OROS (*Osmotic Release Oral System*) – Concerta®, apresentam mecanismos de liberação distintos. Sendo assim, o primeiro apresenta tecnologia multiparticulada na sua formulação, que permite a produção de formas de dosagem personalizadas e responde diretamente as necessidades do indivíduo, além de não alterar níveis séricos. Já o segundo, constitui um mecanismo osmótico que possibilita a liberação modificada e pré-programada do fármaco no trato gastrintestinal, com controle através de membranas semipermeáveis, ou seja, evita alterações plasmáticas (CARDOSO; BURIGO; OLIVEIRA, 2019).

Segundo o Boletim Farmacoepidemiológico do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) de 2012, o uso de metilfenidato no Brasil entre os anos de 2009 a 2011 aumentou em torno de 28,2%. No períododе férias escolares o medicamento tem uma queda considerável no seu uso, ouseja, certos pacientes que fazem o tratamento para TDAH em períodos de férias cessam, ocasionando em uma terapêutica incorreta (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2012).

De acordo com a Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde n° 344, de 12 de maio de 1998, este medicamento se enquadra na Lista A3, sendo obrigatoriamente prescrito juntamente com Notificação de Receita Amarela, tendo em sua embalagem a tarja preta e a informação que pode causar dependência física e psíquica (CARLINI *et al*., 2003).

A contrariedade deste tema diz respeito ao alto consumo do medicamento nas atualidades. E com isso, justifica-se o grande aumento da demanda de fabricação e o exacerbado descontrole nas prescrições, contudo questionam-se os efeitos e reações adversas, além dos problemas que este medicamento pode causarem longo prazo (BIANCHI *et al*., 2017).

As contraindicações do fármaco em questão são insustentáveis, pois é contraindicado para pessoas com sinais de agitação, ansiedade e tensão. Sendo que estas são os principais sintomas/sinais dos portadores do THDA (SÃO PAULO, 2007).

Em relação a interações medicamentosas, o metilfenidato não deve ser ingerido juntamente com anti-hipertensivos devido ao aumento da pressão sanguínea. A combinação com antipsicóticos, antagonistas dopaminérgicos, não é adequada devido mecanismos de ação contrários (RANG *et al*., 2012).

As reações adversas mais comuns do fármaco incluem perda do apetite, nervosismo e sonolência. Contudo, há outras reações que o usuário pode desenvolver, tais como: transpiração, cefaleia, náuseas, tontura, vômito, cãibras musculares, visão turva e xerostomia. O médico responsável pelo tratamento sempre deve ser avisado sobre qualquer reação relacionada ao medicamento para fazer ajustes de doses ou suspender o uso. O medicamento também pode causar distúrbios em vasos sanguíneos cerebrais levando a fraqueza ou paralisia da face e membros, espasmos musculares e dermatites (SÃO PAULO, 2007).

O medicamento é prescrito para crianças e adultos, sendo indicado para tratar TDAH e narcolepsia. De acordo com a Associação Brasileira de Déficit de Atenção, o TDAH acomete cerca de até 5% das crianças, com maior prevalência no sexo masculino. O seu uso indiscriminado por pessoas sem alterações psicológicas não apresenta aumento na cognição e no desempenho intelectual, como é esperado pelos usuários (ANDRADE *et al*., 2017). No início de seu surgimento, o metilfenidato teve seu uso empregado para emagrecimento, melhora nas performances atléticas eno desempenho intelectual (BRANT; CARVALHO, 2012).

Pode ser prescrito a crianças acima de seis anos de idade e as doses são de 5 a 10 mg até duas vezes ao dia. Já para adultos, a dose varia de 20 a 30 mg e pode ser administrada até três vezes ao dia, sem ultrapassar a dose de 60 mg/dia. Não deve ser administrado para crianças menores de seis anos devido à falta de estudos que comprovem a segurança e eficácia nesta faixa etária (SÃO PAULO, 2007).

Portanto o objetivo deste estudo foi buscar informações relacionadas a reações adversas a medicamentos (RAM), efeitos colaterais e problemas com o uso a longo prazo da substância metilfenidato. O fármaco é utilizado principalmente para o TDAH em grande escala por crianças e adultos, e por se tratar de uma medicação de controle especial é usada de forma não racional. O uso não racional torna-se um tema a ser explorado por profissionais da área da saúde, com participação especial do farmacêutico que pode esclarecer e colaborar em condutas que estabeleçam o bem estar dos usuários.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Buscar informações sobre o medicamento metilfenidato em pacientes com THDA com foco no monitoramento de reações adversas ao medicamento.

2.2 Objetivos Específicos

- Buscar informações sobre as reações adversas do metilfenidato relatadas e/ou notificadas na literatura científica nacional e internacional;
- Buscar informações sobre a contribuição do farmacêutico no manejo de reações adversas ao uso de metilfenidato.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tendo como finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisa sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto, constituindo,assim, um corpo de conhecimento e proporcionando compreensão mais completa dotema de interesse.

Desde 1980 a revisão integrativa é relatada na literatura como método de pesquisa (ROMAN e FRIEDLANDER, 1998). É uma ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado (WHITTEMORE e KNAFL, 2005).

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão dos artigos na pesquisa foram:

- Artigos científicos que retratem o uso do medicamento metilfenidato no tratamento de TDHA no contexto da segurança do paciente;
- Artigos científicos que retratem o uso do medicamento metilfenidato no tratamento de TDHA e suas reações adversas;
- Artigos científicos que descrevam as atividades e ações de cuidado farmacêutico para os pacientes em tratamento de TDHA com metilfenidato;
- Artigos científicos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola;
- Artigos científicos com desenho de estudo observacionais, de intervenção ou relatos de casos.

Os critérios de exclusão dos pacientes na pesquisa foram:

- Artigos científicos que não possuem texto completo disponível para leitura;
- Artigos científicos que sejam provenientes de revisão de literatura e resumos de congressos (*Abstracts*).

3.3 Estratégia de busca

A construção da estratégia de busca levou em consideração o acrônimo PICO, conforme mostrado a seguir:

P (paciente): pacientes portadores de TDHA.

I (intervenção): metilfenidato.

C (comparador): sem comparador.

O (*outcomes* ou desfechos): reações adversas a medicamento.

As buscas foram realizadas na base de dados Medline/Pubmed (via vocabulário controlado MeSH - do inglês *Medical Subject Headings*) e adaptada para as demais bases de dados, Embase, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de acordo com as especificidades de cada uma.

Todas as buscas foram realizadas em 28 de dezembro de 2019.

A seguir, o Quadro 1 mostra um detalhamento das estratégias e estudos encontrados e selecionados.

Quadro 1 - Estratégias de Busca

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos encontrados	Estudos selecionados
Medline/PubMed	("Methylphenidate"[Mesh]) AND Methylphenidate AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]	31	07 Motivo das exclusões: Duplicata: 0 Não responderam ao PICO ou eram de outros delineamentos de estudos: 24
Embase	('methylphenidate'/exp OR methylphenidate:ti,ab,kw) AND 'attention deficit disorder with hyperactivity'/exp AND 'adverse reactions'	52	02 Motivo das exclusões: Duplicata: 05 Não responderam ao PICO ou eram de outros delineamentos de estudos: 45
Scielo	(*metilfenidato) AND (Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade)	34	0 Motivo das exclusões: Duplicata: 0 Não responderam ao PICO ou eram de outros delineamentos de estudos: 34
Biblioteca Virtual em Saúde	(metilfenidato AND Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade AND reações adversas)	20	02 Motivo das exclusões: Duplicata: 02 Não responderam ao PICO ou eram de outros delineamentos de estudo: 16

3.4 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de maneiraindependente (MRD e JCM) e as discordâncias ou dúvidas foram resolvidas pelo revisor AQU.

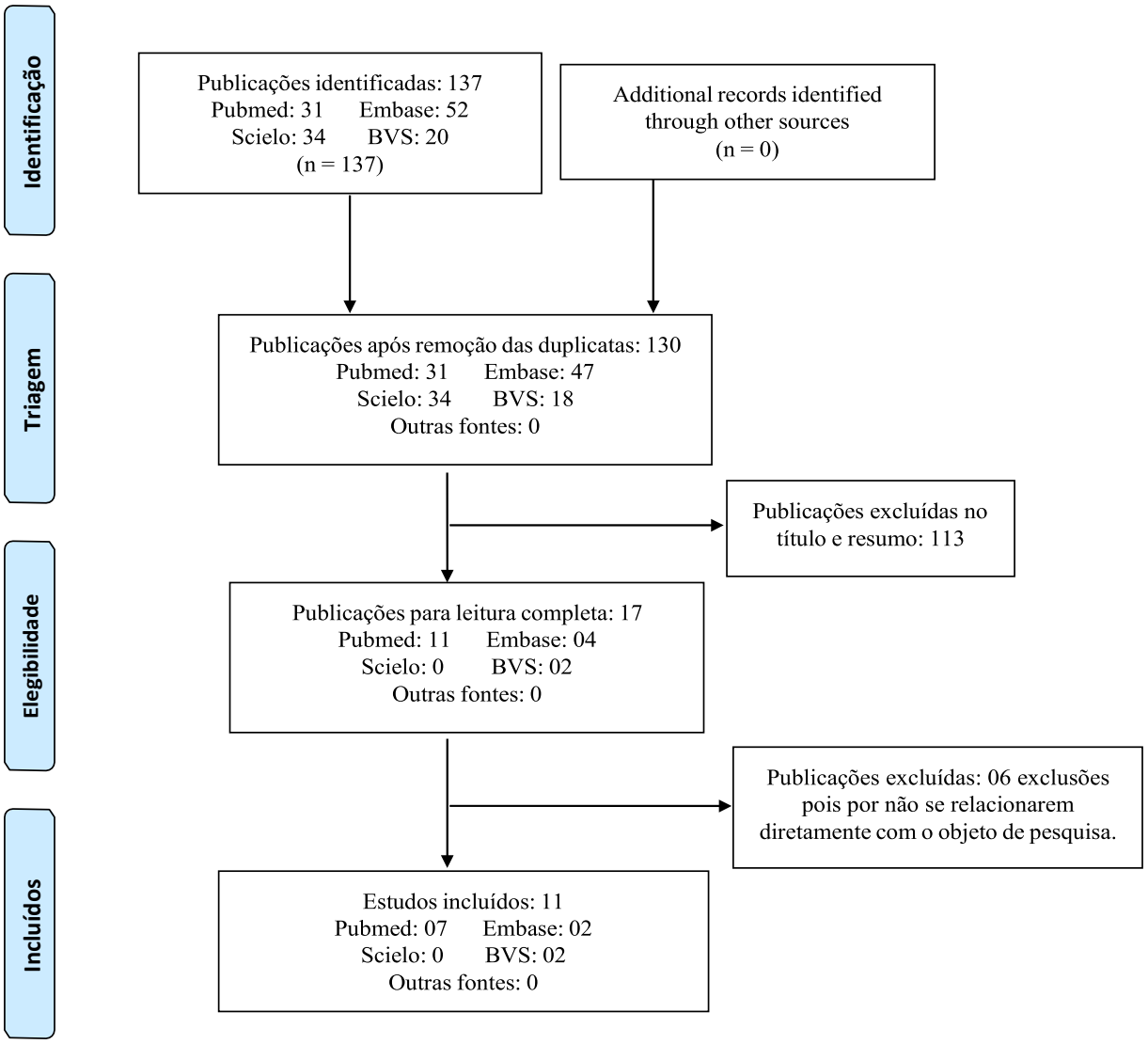
Os autores deste estudo utilizaram o gerenciador de referências Rayyan (http://rayyan.qcri.org) para extração dos dados, avaliando independentemente os estudos recuperados nas bases de dados. Este gerenciador é uma ferramenta on- line gratuita considerada de fácil uso (OUZZANI, 2016).

Foram recuperadas 137 publicações. Após a remoção de sete duplicatas permaneceram 130 estudos para as fases de leitura de título e resumo. Foram aplicados os critérios de elegibilidade e então, realizou-se a leitura completa de 17 estudos.

Após esta leitura completa, foram selecionados 11 estudos para extração dos dados, excluindo-se seis por não se relacionarem diretamente com o objeto de pesquisa.

A Figura 6 representa o diagrama de fluxo de acordo com a diretriz PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A recomendação PRISMA consiste de um checklist de 27 itens e um fluxograma de quatro fases para documentar o número de estudos considerados para revisão, os que são identificados e aqueles que finalmente são incluídos na revisão (LIBERATI, 2009).

Figura 5 - Fluxograma da Seleção de Estudos



Fonte: Autoria própria.

4 RESULTADOS

Após a realização das buscas nas bases de dados selecionadas utilizando-se as estratégias descritas no Quadro 1, foram obtidos um total de 137 publicações, em que aplicando-se os critérios de elegibilidade resultou-se em 11 estudos.

O Quadro 2 apresenta informações importantes extraídas do estudo na íntegra.

Quadro 2 - Características dos Estudos Incluídos (n = 11)

(Continua)

Autor/ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População do estudo	Resultados do estudo	Conclusão pelos autores
Cohen *et al*., 1992	Relato de caso	Relatar dois casos de erupção medicamentosa fixa induzida por metilfenidato.	Duas crianças de oito e 10 anos de idade com TDHA tratadas com metilfenidato.	Erupção medicamentosa fixa induzida por metilfenidato.	A erupção cutânea fixa induzida por metilfenidato é um fenômeno possível, mas raro.
Senecky *et al*., 2002	Relato de caso	Relatar um caso de discinesia orofacial em uma criança de seis anos com TDHA que recebeu uma dose baixa de metilfenidato.	Criança de seis anos de idade com TDHA.	Discinesia orofacial que apareceu imediatamente e desapareceu rapidamente no mesmo dia, de maneira "on-off" e em três dias separados em uso de metilfenidato.	Este efeito colateral particular não foi descrito anteriormente e pode representar um tipo incomum de resposta ou sensibilidade cerebral.
Hollis; Thompson, 2007	Relato de caso	Relatar um caso de discinesia aguda e transitória ocorrendo horas depois de tomar metilfenidato de liberação modificada (Concerta XL).	Criança de sete anos de idade com TDHA tratada com metilfenidato que recentemente parou de tomar risperidona.	Dentro de oito horas após tomar Concerta XL 36 mg, o paciente manifestou movimentos de contração das mãos e pés, juntamente com repetidos pigarros. Esses movimentos anormais foram associados a hiperatividade acentuada, angústia, dor de cabeça, fadiga e vômito.	Na prática, os autores recomendam a retirada do neuroléptico lentamente seguido de “período de *washout*” antes que o psicoestimulante seja iniciado em dose baixa, com retirada imediata no aparecimento de uma discinesia.
Ramos-Quiroga *et al*., 2008	Estudo observacional	Comparar a adesão, efetividade e tolerabilidade do metilfenidato oral de liberação osmótica versus metilfenidato de liberação imediata em adultos com TDAH.	48 homens e 22 mulheres. A idade média foi de 30 anos (Desvio Padrão - DP = 9,6 anos) e o peso foi de 71,4 kg (DP=14,3kg).	Os eventos adversos mais comuns foram dor de cabeça (21% vs 26%), diminuição do apetite (24% vs 20%), taquicardia (13% vs 27%), queixas abdominais (18% vs 23%), secura boca (30% vs 28%), instabilidade do humor (20% vs 31%) e insônia (21% vs 18%).	Não houve diferenças entre metilfenidato oral de liberação osmótica versus metilfenidato de liberação imediata em termos de tolerabilidade.

Quadro 2 - Características dos Estudos Incluídos (n = 11)

(Continuação)

Autor/ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População do estudo	Resultados do estudo	Conclusão pelos autores
Findling *et al*., 2010	Ensaio clínico de curta duração, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Avaliar a tolerabilidade e a eficácia do sistema transdérmico de metilfenidato ao longo de seis meses em adolescentes com THDA.	62 pacientes.	Diminuição do apetite; dor de cabeça; infecção respiratória do trato superior; nasofaringite e irritabilidade.	Os eventos adversos relatados e os resultados de tolerabilidade da pele foram semelhantes aos observados com o uso de metilfenidato transdérmico em crianças e adolescentes. Este tratamento resultou em uma diminuição do TDAH e sintomas avaliados pelos médicos.
Heinzerling *et al*., 2011	Relato de caso	Relatar um caso de pustulose exantematosa generalizada aguda induzida por metilfenidato.	Criança de nove anos de idade em tratamento com TDHA em uso de metilfenidato.	Pustulose exantematosa generalizada.	Os autores concluem que até onde sabem, este é o primeiro a descrever pustulose exantematosa generalizada, uma condição potencialmente grave, como um efeito da terapia com metilfenidato. Tratamento consiste na cessação do medicamento indutor e tratamento com esteroides locais em casos mais graves.
Lee *et al*., 2011	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo e cruzado	Explorar a correlação entre os efeitos colaterais observados enquanto a criança foi tratada com metilfenidato a resposta terapêutica julgada pelos pais.	157 crianças com TDHA (seis a 12 anos) receberam placebo e metilfenidato (0,5 mg / kg em uma dose b.i.d. dividida), cada um por um período de uma semana.	Insônia e diminuição do apetite foram significativamente mais frequentes ($p < 0,005$), na semana de tratamento com metilfenidato em comparação ao placebo. No entanto, a porcentagem de crianças com dores de cabeça e menos falantes aumentou 11% e 10%, respectivamente ($p < 0,05$).	Sugere-se que as correlações entre os efeitos colaterais do “humor / ansiedade” e a fraca resposta ao tratamento podem ser causados pelos efeitos do observador em vez de semelhanças biológicas entre os efeitos terapêuticos e colaterais do metilfenidato
Tobaiqy *et al*., 2011	Estudo observacional	Desenvolver um sistema de farmacovigilância capaz de atingir populações de pacientes, como crianças, e medicamentos específicos de seu interesse, utilizando clínicas médicas especializadas.	207 questionários foram devolvidos, dos quais 200 foram avaliados, dando uma taxa de resposta de 35,9%.	Perda de apetite (34,3%), dor de cabeça (17,9%), problemas emocionais e de humor (14,9%), dor de estômago (14,9%), distúrbios do sono (10,4%), erupções cutâneas e outros problemas de pele (5,2%).	O estudo demonstrou claramente a praticidade e viabilidade do relato dos pais. Os pais relataram RAM comuns e menos comuns, como a ideação suicida, usando a abordagem de texto livre e lista de verificação de sintomas.

Quadro 2 - Características dos Estudos Incluídos (n = 11)

(Conclusão)

Autor/ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População do estudo	Resultados do estudo	Conclusão pelos autores
Ruggiero *et al*., 2012	Estudo observacional	Coletar sistematicamente dados mais detalhados sobre a segurança de atomoxetina (ATX) e metilfenidato no ambiente pediátrico.	68 crianças receberam uma receita de ATX e oito receberam uma receita de metilfenidato. A maioria das crianças eram do sexo masculino e tinham entre 10 e 13 anos de idade e diagnóstico de TDHA.	A maioria das reações adversas era comum e não grave, e resolvida completamente. A perda de peso foi a mais frequentemente relatada.	Embora os dados garantam a segurança da ATX e do metilfenidato, várias reações adversas inesperadas ou incomuns (hepatomegalia, ideação suicida, ganho de peso ou interações medicamentosas) foram identificadas no programa de monitoramento.
Lee *et al*., 2013	Estudo prospectivo, não randomizado, de único braço e aberto	Explorar dois métodos diferentes de determinação de eventos adversos entre os pacientes tratados com metilfenidato em adolescentes com TDAH.	Cinquenta e cinco participantes (43 homens, 12 mulheres) com idade entre 12 e 18 anos.	Neste estudo, notamos um total de 114 efeitos colaterais obtidos pelos investigadores clínicos em visitas sucessivas de 47 indivíduos. Os eventos adversos relatados em ordem de frequência foram os seguintes: anorexia, problemas para dormir, dor de cabeça e náusea. Além disso, desconforto estomacal, dor de estômago e irritabilidade também foram comumente relatados.	Existem algumas diferenças no padrão de eventos adversos relatados por pacientes e seus pais, geralmente é recomendável que os médicos obtenham informações de ambas as partes quando possível.
Yilmaz *et al.*, 2012	Relato de caso	Relatar caso de um paciente que apresentou discinesia dos membros após sua primeira dose de tratamento com metilfenidato.	Criança de sete anos de idade em tratamento de TDHA em uso de metilfenidato. Também estava recebendo tratamento com valproato de sódio para epilepsia.	Aparecimento de discinesia orofacial em 5 horas após a administração de metilfenidato, persistindo por 10 horas, sendo completamente resolvida em 2 dias.	Este relato de caso enfatiza os potenciais efeitos colaterais do metilfenidato, diferenças individuais nas sensibilidades aos medicamentos e interações medicamentosas por meio de diferentes mecanismos.

5 DISCUSSÃO

Segundo uma revisão elaborada por Lee et al. (2013) foram exploradas reações adversas em pacientes tratados com metilfenidato. A revisão visa detectar métodos sensíveis de efeitos adversos a partir de sinais corporais, porém alguns destes efeitos são sinais do próprio TDAH.

Em 2012 foi publicado em Nápoles, no sul da Itália um estudo dirigido a farmacovigilância de drogas psicoestimulantes como metilfenidato e atomoxetina. Foram coletados dados de 76 crianças que na maioria apresentaram reações adversas a estas medicações. Com isso, destaca-se também a importância de estudos sistemáticos a longo prazo referentes para a segurança dos usuários (RUGGIERO *et al*., 2012).

Embora as formas farmacêuticas do fármaco serem classificadas em liberação prolongada (Ritalina LA®) e liberação imediata (Ritalina®) a escolha do medicamento em relação a eficácia e tolerabilidade não interfere de maneira negativa. Por outro lado, acredita-se que há melhora na adesão e na eficácia se houver troca do medicamento ao longo do tratamento (RAMOS-QUIROGA *et al*., 2008).

Em um estudo de relatos de casos realizado em clínicas pediátricas na Escócia, foram desenvolvidos 207 questionários para também avaliar reações adversas relacionadas ao tratamento de TDAH. Obtiveram como resultado que as reações mais relatadas com o uso de metilfenidato foram perda de apetite, cefaleia, alterações de humor, problemas emocionais, dores no estômago e insônia. Concluíram que as reações são descritas como comuns e menos comuns, sendo que a variações de sintomas e a abordagem suicida está entre os relatos (TOBAIQY *et al*., 2011).

De acordo com Cohen *et al*. (1992), em um artigo também de relato de casos sobre erupção medicamentosa, o metilfenidato é classificado como indutor de erupção cutânea, reação adversa considerada grave. No relato de dois casos, sendoambos os pacientes do sexo masculino, com TDHA e usuários recentes do metilfenidato, foram identificados testes positivos para o fator MIF (Inibição da Migração de Macrófagos).

Propõe-se que a droga ao entrar em contato com o sistema circulatório se liga a componentes de proteínas ou células receptoras da derme, e com isso forma-se o complexo “droga - proteína” e assim é identificado e processado aos linfócitos, que produzem substâncias que causam a identificação da inflamação e danos às células na camada celular basal. A conclusão do estudo se deu pela hipersensibilidade imunológica secundária ou associada.

Segundo estudo aberto sobre a tolerabilidade do sistema transdérmico em relação ao metilfenidato, obtiveram como resultados a diminuição significativa dos sintomas do TDAH. Porém, apresentou que a maioria dos indivíduos participantes tiveram reações dermatológicas com destaque a eritema leve (FINDLING et al., 2010).

As reações medicamentosas relacionadas a esta droga envolvem células do sistema imune, como células T que ainda vêm sendo estudadas, pois acredita-se que em pessoas com hipersensibilidade ao fármaco podem desenvolver pustulose exantemática. Tais eventos incluem erupção maculopapular e urticária, por exemplo. Este tipo de alergia é rara, mas não deve ser descartada, e o tratamento desta dermatite consiste na suspenção do uso de metilfenidato. Para casos mais graves trata-se com esteroides sistêmicos locais (HEINZERLING *et al*., 2011).

De acordo com o estudo elaborado por Hollis e Thompson (2007) em relação ao metilfenidato de liberação moderada identificaram-se reações adversas de discinesia aguda e transitória. Sendo assim, apontaram que este efeito colateral acontece pelas interações entre receptores de dopamina sensíveis, e a exposição aguda a um agonista indireto da dopamina. Portanto, deve-se ter cautela as prescrições para que não ocorram combinações de psicoestimulantes e drogas neurolépticas.

No ano de 2002, foi publicado um estudo sobre movimentos repetitivos da face (discinesia orofacial) induzidos pelo metilfenidato, tendo como base observações em um paciente que fez uso da dose de 5 mg, e após 30 minutos apresentou movimentos involuntários na face inferior que persistiram por 5 horas. Osmovimentos foram descritos como: movimentos de mastigação e protrusão da língua, além de franzidos e contorções da boca. Este efeito colateral foi considerado raro, e pode representar um tipo de resposta ou sensibilidade cerebral a substância (SENECKY *et al*., 2002).

Outros estudos voltados a discinesia orofacial também induzida pelo metilfenidato foram publicados e relatam que o efeito é causado de maneira diferente em cada indivíduo, e se dá pela interação entre medicamento-receptor.Vale ressaltar que este fármaco pode levar a discinesia orofacial aguda, após administração da primeira dose, portanto a observação e monitoramento destes efeitos colaterais devem ser realizados (YILMAZ *et al*., 2012).

Outro ponto a ser destacado são pesquisas voltadas aos pais que possuem filhos com TDAH em fase de tratamento, por meio de uma avaliação pelo Índice Global de Conners para Pais (CGI-Pais), em que identificaram que pais ansiosos e protetores analisam de forma negativa efeitos do tratamento, pois observam mais as reações adversas voltadas ao humor, como propensão ao choro e irritabilidade. Comisso, acredita-se que diversos fatores que podem ser relacionados aos pais podem influenciar na avaliação terapêutica com o metilfenidato, e consequentemente no tratamento do TDAH (LEE *et al*., 2011).

Ressalta-se que não foram encontrados estudos relatando a contribuição e/ou papel do farmacêutico no uso adequado e racional deste medicamento. Desta forma, não tivemos estudos indicando a importância, viabilidade e efetividade do acompanhamento farmacêutico na avaliação do uso de metilfenidato.

O Quadro 3, expõe os artigos selecionados mais arrebatadores para o estudo em questão.

Quadro 3 - Exemplificação dos estudos de destaque

Autor/ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Discussão
Cohen et al., 1992	Relato de caso	Relatar dois casos de erupção medicamentosa fixa induzida por metilfenidato.	Propõe-se que o medicamento metilfenidato ao entrar em contato com o sistema circulatório se liga em componentes de proteínas ou células receptoras da derme, causando a identificação de inflamação. A conclusão do estudo se deu pela hipersensibilidade imunológica secundária ou associada.
Heinzerling et al., 2011	Relato de caso	Relatar um caso de pustulose exantematosa generalizada aguda induzida por metilfenidato.	Acredita-se que pessoas com hipersensibilidade a fármaco podem desenvolver pustulose exantemática, devido à reação com células do sistema imune (células T).
Senecky et al., 2002	Relato de caso	Relatar um caso de discinesia orofacial em uma criança de seis anos com TDHA que recebeu uma dose baixa de metilfenidato.	Relatou-se que devido à resposta ou sensibilidade cerebral a droga certos indivíduos apresentam discinesia orofacial, um efeito colateral considerado raro.

6 CONCLUSÃO

Nos estudos selecionados foram encontradas RAM leves e mais graves, apontando a necessidade de monitoramento do medicamento metilfenidato quanto aos aspectos de segurança relacionados à farmacoterapia, bem como sua relação com a resposta a curta e longo prazo.

O estudo de relato de caso elaborado por Cohen *et al*. (1992) sobre erupção medicamentosa induzida por metilfenidato, apresentou que esta reação adversa grave é induzida em pessoas que possuem hipersensibilidade imunológicasecundária ou associada a droga. Sendo assim, estes indivíduos apresentam fator MIF positivo, ou seja, há recrutamento de macrófagos e ativação de linfócitos, como se houvesse uma inflamação, e isso ocasiona danos a células da camada basal que estão saudáveis.

Em contrapartida, o estudo de caso elaborado por Heinzerling *et al*. (2011) relatou que a droga reage com células do sistema imune, especificamente células T, causando pustulose exantemática e urticária, por exemplo, em pessoas com hipersensibilidade a mesma. O tratamento consiste na suspensão do uso da medicação para o TDAH, com isso as pessoas com esta sensibilidade e portadoras do transtorno não devem fazer o tratamento com este fármaco.

Já o estudo descrito por Senechy *et al*. (2002), relata a resposta ou sensibilidade cerebral induzida pelo metilfenidato. Pessoas com esta sensibilidade ao fazer uso da medicação observa movimentos repetitivos da face, conhecidos como discinesia orofacial, este movimentos podem duram por até 5 horas.

Destaca-se que não foram encontrados estudos relatando a contribuição e/ou papel do farmacêutico no uso adequado e racional deste medicamento. Com isso, não tivemos estudos sobre atenção farmacêutica, na avaliação do uso de metilfenidato.

Contudo, afirmamos que estudos a longo prazo devem ser elaborados para este fármaco, pois seu uso cresce cada vez mais nas atualidades e o que de acordo com o que ele causa a curto prazo, considera-se que problemas avançados no sistema nervoso central a longo prazo existam. Não foram encontrados estudos que relatassem efeitos a longo prazo, pois há desistência, da parte do usuário. Além disso, falta investimento para pesquisas.

Não foram encontrados estudos relatando a contribuição e/ou papel do farmacêutico no uso adequado e racional deste medicamento. Desta forma, não tivemos estudos indicando a importância, viabilidade e efetividade do acompanhamento farmacêutico na avaliação do uso de metilfenidato.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Prescrição e Consumo de Metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramentoe controle sanitário. 2012. **Boletim de Farmacoepidemiologia**, Brasília, ano 2, n. 2, p. 1-14, jul./dez. 2012 Disponível em: https://crfms.org.br/upload/boletim-de-farmacoepidemiologia.pdf. Acesso em: 26 out. 2018.

ANASTOPOULOS, Arthur D.; RHOADS, Laura H.; FARLEY, Suzanne E. **Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade:** Manual para Diagnóstico e Tratamento. 3. ed. Porto Alegre: Artemed, 2008.

ANDRADE, André Luiz Monézi; LOHR JÚNIOR, Alfredo. Questões Atuais Acerca do Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade. **Psicologia Argumento**, Curitiba, v. 25, n. 48, p.73-83, 1 nov. 2017. Disponível em: https://periodicos.pucpr.br/index.php/psicologiaargumento/article/view/20081/19359. Acesso em: 12 set. 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO. **O que é TDAH**. Disponível em: h ttps://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/. Acesso em: 18 dez. 2018.

BIANCHI, Eugenia; FARAONE, Silvia A.. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDA/H). Tecnologías, Actores Sociales e Industria Farmacéutica. **Physis**: Revista de Saúde Coletiva, Buenos Aires, v. 25, n. 1, p.75-98, mar. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/physis/v25n1/0103-7331-physis-25-01-00075.pdf. Acesso em: 10 nov. 2019.

BIEDERMAN, Joseph; SPENCER, Thomas. Attention-deficit/hyperactivity Disorder (ADHD) as a Noradrenergic Disorder. **Biological Psychiatry**, Boston (Massachusetts), v. 46, n. 9, p.1234-1242, nov. 1999. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322399001924. Acesso em: 07 set. 2019.

BONADIO, Rosana Aparecida Albuquerque; MORI, Nerli Nonato Ribeiro. **Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade:** Diagnóstico e Prática Pedagógica. Maringá: Eduem, 2013.

BRANT, Luiz Carlos; CARVALHO, Tales Renato Ferreira. Metilfenidato:Medicamento Gadget da Contemporaneidade. **Interface** - Comunicação, Saúde, Educação, Botucatu, v. 16, n. 42, p.623-636, set. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-32832012000300004&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 15 nov. 2018.

CARDOSO, Saulo Batinga; BURIGO, Ligia Marroni; OLIVEIRA, Elise Botteselle de. **Como Iniciar o Tratamento Farmacológico para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na Atenção Primária à Saúde?** 2019. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/tdah/. Acesso em: 23 jan. 2020.

CARLINI, Elisaldo A. *et al*. Metilfenidato: Influência da Notificação de Receita A (cor amarela) sobre a Prática de Prescrição por Médicos Brasileiros. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 30, n. 1, p.11-20, jan. 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpc/v30n1/20584.pdf. Acesso em: 26 out. 2018.

COELHO, Augusto César Alves Arifa. **Metilfenidato:** Acesso pela Internet,Indicações e Riscos à Saúde. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. Brasília, 2015. Disponível em: http://bdm.unb.br/bitstream/10483/11995/6/2015_AugustoCesarAlvesArifaCoelho.p df. Acesso em: 13 dez. 2019.

COHEN, Herman A. et al. Fixed Drug Eruption of the Scrotum Due to Methylphenidate. **Annals of Pharmacotherapy**, Petah Tikva (Israel), v. 26, n. 11, p.1378-1379, nov. 1992.

DOMITROVIC, Nathalia; CALIMAN, Luciana Vieira. As Controvérsias Sócio-Históricas das Práticas Farmacológicas com o Metilfenidato. **Psicologia & Sociedade**, Vitória, v. 29, p.1-10, 8 set. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/psoc/v29/1807-0310-psoc-29-e163163.pdf. Acesso em: 29 set. 2018.

FINDLING, Robert L. *et al*. A 6-Month, Open-Label, Extension Study of the Tolerability and Effectiveness of the Methylphenidate Transdermal System in Adolescents Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, Ohio (EUA), v. 20, n. 5, p.365-375, out. 2010.

GUARIDO, Renata. A medicalização do sofrimento psíquico: considerações sobre o discurso psiquiátrico e seus efeitos na Educação. **Educação e Pesquisa**, São Paulo, v. 33, n. 1, p.151-161, abr. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ep/v33n1/a10v33n1.pdf. Acesso em: 04 jan. 2020.

HEINZERLING, Lucie M.; PICHLER, Werner; ANLIKER, Mark D.. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Methylphenidate: A New Adverse Effect. **Archives of Dermatology**, Erlangen (Alemanha), v. 147, n. 7, p.872-873, 1 jul. 2011.

HOLLIS, Chris P.; THOMPSON, Anne. Acute Dyskinesia on Starting Methylphenidate After Risperidone Withdrawal. **Pediatric Neurology**, Nottingham (Inglaterra), v. 37, n. 4, p.287-288, out. 2007.

HORA, Ana Flávia Lima Teles da et al. A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Uma Revisão de Literatura. **Psicologia**, São Luís, v. 29, n. 2, p.47-62, 1 dez. 2015. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/pdf/psi/v29n2/v29n2a04.pdf. Acesso em: 12 set. 2019.

JIN, Wenlan et al. Prevalence and Contributing Factors to Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Study of Five- to Fifteen-Year-Old Children in Zhabei District, Shanghai. **Asia-Pacific Psychiatry**, Shanghai (China), v. 6, n. 4, p.397-404, 2 dez. 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288828/. Acesso em: 04 dez. 2019.

LEE, James *et al*. Relation Between Therapeutic Response and Side Effects Induced by Methylphenidate as Observed by Parents and Teachers of Children with ADHD. **Bmc Psychiatry**, Montreal (Canadá), v. 11, n. 1, p.1-7, 21 abr. 2011.

LEE, Moon-soo *et al*. Two Different Solicitation Methods for Obtaining Information on Adverse Events Associated with Methylphenidate in Adolescents: A 12-Week Multicenter, Open-Label Study. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, Bucheon (Coreia do Sul), v. 23, n. 1, p.22-27, fev. 2013.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **Plos Medicine**, Módena (Itália), v. 6, n. 7, p.65-94, 21 jul. 2009.

OUZZANI, Mourad *et al*. **Rayyan-a Web and Mobile App for Systematic Reviews.** Disponível em: <https://rayyan.qcri.org/welcome>. Acesso em: 12 dez.2019.

RAMOS-QUIROGA, Josep Antoni et al. Effect of Switching Drug Formulations from Immediate-Release to Extended-Release OROS Methylphenidate. **CNS Drugs**, Barcelona (Espanha), v. 22, n. 7, p.603-611, 2008.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2012.

ROHDE, Luis Augusto et al. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 22, n. 2, p.07-11, dez. 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462000000600003. A cesso em: 12 jan. 2020.

ROMAN, Arlete Regina; FRIEDLANDER, Maria Romana. Revisão Integrativa de Pesquisa Aplicada à Enfermagem. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.109-112, dez. 1998.

RUGGIERO, Simona *et al*. Safety of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications in Children: An Intensive Pharmacosurveillance Monitoring Study. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, Nápoles (Itália), v. 22, n. 6, p.415-422, dez. 2012.

SÃO PAULO. Novartis Biociências S.A. - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Ritalina:** Modelo de Bula. 2007. Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira. Disponível em: http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/bm/bm%5B26162-1-0%5D.pdf. Acesso em: 14 dez. 2019.

SENECKY, Yehuda et al. Isolated Orofacial Dyskinesia: A Methylphenidate-Induced Movement Disorder. **Pediatric Neurology**, Petah-tikva, v. 27, n. 3, p.224-226, set. 2002.

SMITH, Corinns; STRICK, Lisa. **Dificuldades de aprendizagem de A a Z**: Um Guia Completo para Pais e Educadores. Porto Alegre: Artmed, 2001.

TOBAIQY, Mansour et al. Parental Reporting of Adverse Drug Reactions Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Medications in Children Attending Specialist Paediatric Clinics in the UK. **Drug Safety**, Aberdeen, v. 34, n. 3, p.211-219, mar. 2011.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The Integrative Review: Updated Methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Portland (Oregon), v. 52, n. 5, p.546-553, dez. 2005.

YILMAZ, Ayse Esra et al. Methylphenidate-Induced Acute Orofacial and Extremity Dyskinesia. **Journal of Child Neurology**, Fatih (Turquia), v. 28, n. 6, p.781-783, 12 jul. 2012.