

Efeitos associados ao uso prolongado de metilfenidato para o tratamento de TDAH: uma revisão sistemática

Effects associated with long-term use of methylphenidate for the treatment of ADHD: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n11-380

Recebimento dos originais: 22/10/2021

Aceitação para publicação: 22/11/2021

Estefany Karinny Lima Amorim

Acadêmicos do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro.

Geraldo da Silva Mesquita

Acadêmicos do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro.

Handryanne Oliveira da Silva

Acadêmicos do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro.

Raiana Batista dos Santos

Acadêmicos do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro.

E-mail: batista.santos214@gmail.com

Anne Cristine Gomes de Almeida

Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The mechanism of action of methylphenidate is to block presynaptic noradrenaline and dopamine reuptake transporters, resulting in increased concentration and time of action of neurotransmitters in the postsynaptic cell.

OBJECTIVE: To research the effects associated with the long-term use of methylphenidate for the treatment of ADHD.

METHODS: The report on the study was organized according to the criteria of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Prisma), being a systematic review. The articles were analyzed between 2009 and July 2021, including original quantitative or qualitative research articles. Exclusion criteria used: opinion or review articles, or written in a language other than English, Portuguese. All research results are properly filed, enabling future consultations, following the inclusion and exclusion criteria described in the work.

RESULTS: Of the 3104 articles identified for review, 20 were selected for review. The main effects of the use of methylphenidate were: irritability, tendency to cry and anxiety. Anorexia, nervousness, insomnia, headache, nausea, and weight loss have also been reported in ADHD patients. Risks of miscarriages and elective interruptions, cardiac malformations and pre-eclampsia in pregnancies exposed to methylphenidate. Risk of

seizure in patients starting treatment and risk of prehypertension in adults with normal baseline blood pressure.

CONCLUSION: With this systematic review it was possible to describe the adverse effects associated with the use of methylphenidate for the treatment of ADHD, as well as the risks associated with the unguided/recreational use of methylphenidate among health care students.

Keywords: “Methylphenidate”, “Adhd”, “Adverse Effects” And “Off Label”.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O mecanismo de acção do metilfenidato é bloquear os transportadores pré-sinápticos de noradrenalina e recaptação de dopamina, resultando no aumento da concentração e do tempo de acção dos neurotransmissores na célula pós-sináptica.

OBJECTIVO: Investigar os efeitos associados à utilização a longo prazo do metilfenidato para o tratamento de ADHD.

MÉTODOS: O relatório do estudo foi organizado de acordo com os critérios dos itens preferenciais de relatório para revisões sistemáticas e meta-análises (Prisma), sendo uma revisão sistemática. Os artigos foram analisados entre 2009 e Julho de 2021, incluindo artigos originais de investigação quantitativa ou qualitativa. Critérios de exclusão utilizados: artigos de opinião ou de revisão, ou escritos numa língua que não o inglês, português. Todos os resultados da investigação são devidamente arquivados, permitindo futuras consultas, seguindo os critérios de inclusão e exclusão descritos no trabalho.

RESULTADOS: Dos 3104 artigos identificados para revisão, 20 foram seleccionados para revisão. Os principais efeitos da utilização do metilfenidato foram: irritabilidade, tendência para o choro e ansiedade. Anorexia, nervosismo, insónia, dores de cabeça, náuseas e perda de peso também foram relatados em doentes com TDAH. Riscos de abortos espontâneos e interrupções electivas, malformações cardíacas e pré-eclâmpsia em gravidezes expostas ao metilfenidato. Risco de convulsões em doentes que iniciam tratamento e risco de pré-hipertensão em adultos com tensão arterial de base normal.

CONCLUSÃO: Com esta revisão sistemática foi possível descrever os efeitos adversos associados ao uso de metilfenidato para o tratamento da TDAH, bem como os riscos associados ao uso não guiado/recreativo de metilfenidato entre os estudantes de cuidados de saúde.

Palavras-chave: "Metilfenidato", "TDAH", "Efeitos Adversos" E "Fora Do Rótulo".

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, cada vez mais precisamos processar as informações, desenvolvendo atividades como estudos e trabalhos. Por isso tem aumentado o uso de estimulantes para melhorar a memória, concentração e maior desempenho cognitivo. Porém, o ponto crítico tem-se ao uso de medicamentos para tais fins, sem determinação médica, como é o caso do metilfenidato (Silveira, 2015; Mazzoglio, 2011). Sabendo da real complexidade e fisiologia do sistema nervoso central (SNC), assim como suas funções e características. Partimos da forma simplificada que o mesmo é responsável por

receber e processar informações. Informações essas que são distribuídas através dos neurônios, células pelas quais os impulsos nervosos se propagam até chegarem à célula alvo (Guyton, 2011).

O metilfenidato tem como mecanismo de ação bloquear os transportadores de recaptação de noradrenalina e de dopamina pré-sinápticos. Resultando no aumento da concentração e do tempo de ação dos neurotransmissores na célula pós-sináptica. Tornando-se estimulante e causando aceleração do funcionamento. Por esse motivo causa insônia, euforia, aumenta estado de alerta, aumenta concentração e perda do apetite (Rang; Guyton, 2011; Silva, 2010; Santana et al, 2020).

Metilfenidato é considerado como uma potencial droga de abuso e também causa dependência, principalmente em casos de uso indevido fora da finalidade terapêutica estabelecida (Cesar et al, 2012). O metilfenidato vem sendo utilizado com fins não terapêuticos, por produzir euforia, principalmente para obter o chamado aprimoramento neurocognitivo, diminuindo a sensação de cansaço e aumentando o foco e a atenção (Freese, 2012).

O uso indiscriminado de metilfenidato causa diversas consequências à saúde do paciente. Em curto prazo, diminuição do apetite e insônia, em longo prazo, dependência, efeitos cardiovasculares, arritmias, cardiopatias e possível redução da estatura em crianças e jovens em desenvolvimento. Dessa forma, a orientação e cuidados dos profissionais da saúde, como o farmacêutico, tem fundamental importância administração da droga (Moura, 2017; Torres et al, 2020; Martinez, 2013). O farmacêutico atua em todas as etapas, desde a pesquisa de um novo medicamento até sua chegada aos usuários. Define-se a atenção farmacêutica como conjunto de ações realizadas por farmacêuticos onde se orienta e acompanha o paciente quanto ao uso adequado dos medicamentos (Ferreira et al, 2018; Pelentir et al, 2015.)

No Brasil, o metilfenidato é um medicamento controlado pela portaria SVS 344/98 e só pode ser dispensado com Notificação de Receita tipo “A” de cor amarela para medicamentos relacionados na lista A3 onde se inserem os Psicotrópicos. E não deve ser usado sem finalidade terapêutica de tratamento de uma doença.

Estudos demonstram que o metilfenidato usado de forma inadequada pode causar dependência (Holins et al, 2019; Clemow, 2014). Dependência devido à base neural dos mecanismos de ação de medicação de TDAH, o aumento da sinalização de norepinefrina e dopamina. Essa relação neurobioquímica com o potencial de abuso é explorada, O aumento da dopamina cerebral parece ser parte integrante do potencial de abuso. Estudos

mostram uma prevalência de desvio de metilfenidato prescritos de aproximadamente 5-10 % dos estudantes do ensino médio e 5-35 % dos estudantes universitários (Clemow, 2017; Simon, 2015; Lee et al, 2018).

O objetivo do presente revisão foi descrever os efeitos associados ao uso prolongado de metilfenidato para o tratamento de TDAH. Assim como, discorrer sobre os efeitos adversos associados ao uso em longo prazo do metilfenidato. E evidenciar riscos associados ao uso não orientado/recreativo de metilfenidato.

2 MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão sistemática. O relatório sobre o estudo foi organizado de acordo com os critérios de itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (Prisma). Foram analisados artigos do ano de 2009 ate julho de 2021. Utilizou-se para a revisão busca as seguintes palavras-chave: “methylphenidate”, “ADHD”, “adverse effects”, “off label” separadas pelo operador booleano “and”. Pesquisadas em três fontes/bases bibliográficas, entre as quais: United States National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo Global) e Portal Regional da BVS. Todos os resultados da pesquisa foram devidamente arquivados, possibilitando consultas futuras.

Quatro revisores analisaram os artigos referentes à busca, onde a identificaram-se as referências repetidas e realizaram a eliminação de duplicados. Ocorreu a seleção dos artigos dentro do tema, segundo os objetivos desta revisão, resultando também de eliminação dos arquivos fora do tema.

Avaliou-se a elegibilidade dos estudos pertinentes, utilizando-se como critérios de inclusão: artigos originais, estudos observacionais analíticos (transversais de grupo controle); estudos relacionados ao uso prolongado, uso crônico e uso sem prescrição do metilfenidato; artigos elaborados para investigar os riscos dos efeitos do uso em longo prazo do metilfenidato; artigos elaborados para investigar o uso recreativo do metilfenidato, assim como pesquisar se causa dependência. O tipo de publicação incluída foram artigos originais de pesquisa quantitativa e qualitativa, relatos de caso, ensaio clínico e observacional, publicados em periódicos científicos revisados por pares. Foram incluídos artigos publicados de 2009 a 2021. Os idiomas selecionados foram língua inglesa e portuguesa.

Os artigos sem relevância que foram, então, excluídos pela aplicação dos seguintes critérios: estudos que não continham o uso de pelo menos um dos objetivos

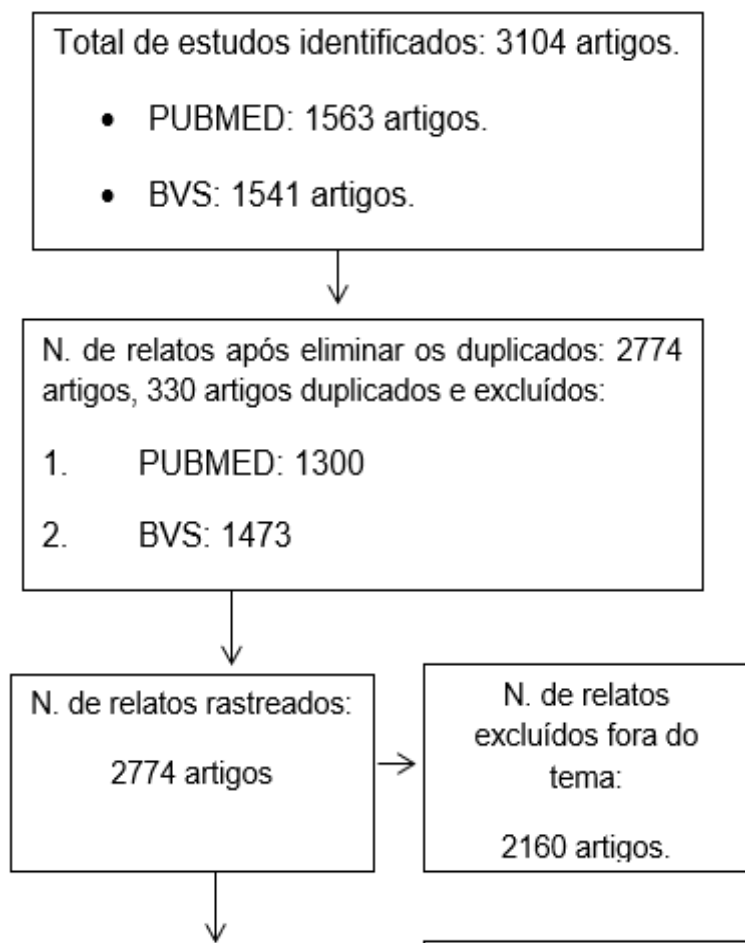
como variável dependente. Acessibilidade - artigos que não estavam disponíveis para acesso online. Artigos escritos em idioma diferente de inglês e português. E os critérios dos estudos- artigos de opinião, revisões sistemáticas, meta-análise e artigos de opinião.

As principais informações de cada trabalho selecionado- objetivos, métodos, resultados e conclusão foram organizados em tabela. Nos estudos exploratórios com pacientes, tiveram-se como mais relevantes aqueles sobre TDAH e reações adversas, em razão da segurança dos pacientes.

3 ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 3104 artigos identificados para revisão, foram selecionados para revisão 20. No fluxo está apresentado o número de estudos selecionados e excluídos conforme os critérios do Prisma, elucidando como os estudos foram sucessivamente excluídos. As principais características dos artigos selecionados estão apresentadas na tabela, com seus respectivos objetivos, métodos, resultados e conclusões. Sendo possível analisar os efeitos adversos no uso do metilfenidato.

Fluxograma- motivos de exclusão dos estudos pesquisados.



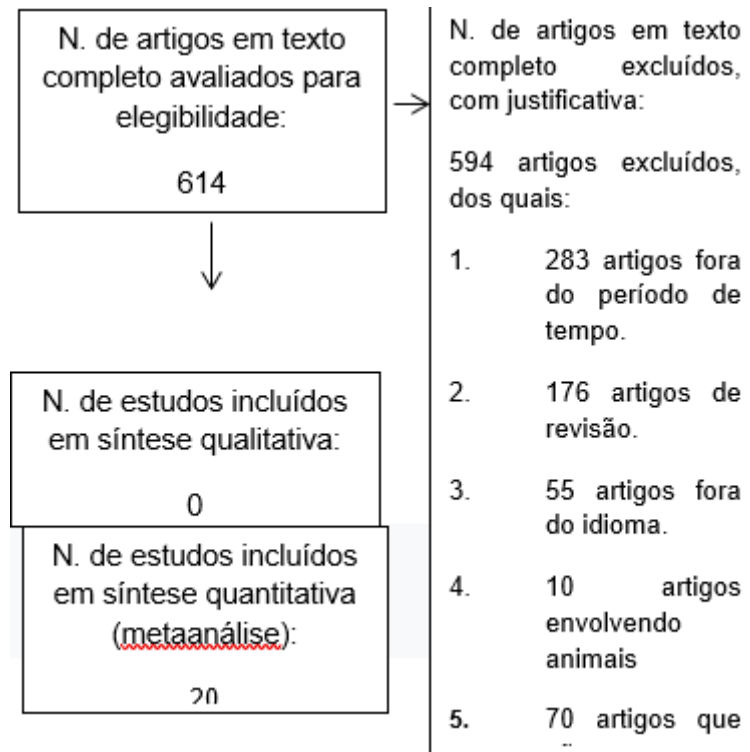


Tabela. Resumo da informação dos resultados selecionados sobre elegibilidade e identificados em ferramenta de busca.

Citação	Título	Tipos de estudo	Objetivo	Resultados
Man et al, 2020	1. Associação entre tratamento com metilfenidato e risco de convulsão: um estudo de série de casos autocontrolado de base populacional	Estudo observacional	Investigar a associação entre o tratamento com metilfenidato e o risco de convulsão.	A incidência de convulsões foi maior no período imediatamente após o início do tratamento com metilfenidato do que no período não exposto. Não foi observado aumento de risco durante a continuação do tratamento com metilfenidato. A associação entre o tratamento com metilfenidato e convulsões imediatamente após o início da medicação pode ser vista como um sinal de segurança potencial.
Diav-Citrin et al, 2016	Metilfenidato na gravidez: um estudo multicêntrico, prospectivo, comparativo e observacional	Estudo observacional prospectivo, comparativo e multicêntrico	Avaliar o risco de anomalias congênitas importantes após a exposição na gravidez ao metilfenidato para indicações médicas.	382 gestações expostas ao metilfenidato foram acompanhadas. A taxa geral de anomalias congênitas maiores foi semelhante entre os grupos. As taxas de anomalias congênitas maiores e anomalias cardiovasculares também foram semelhantes após a exclusão de anomalias genéticas ou citogenéticas e limitação da exposição ao metilfenidato ao período de organogênese. Houve uma taxa maior de abortos espontâneos e interrupções eletivas da gravidez no grupo do metilfenidato.

Lee et al, 2011	2. Relação entre a resposta terapêutica e os efeitos colaterais induzidos pelo metilfenidato, conforme observado por pais e professores de crianças com TDAH	Estudo duplo-cego cruzado	Explorar a força e as possíveis fontes das correlações entre os efeitos desejados (terapêuticos) e indesejados (colaterais) do metilfenidato	O perfil de efeitos colaterais avaliado pelo SERS foi semelhante ao de estudos anteriores com insônia, diminuição do apetite e dores de cabeça, mostrando efeitos de tratamento significativos. Esses efeitos colaterais não se correlacionaram com CGI-Pais ou CGI-Professores. No entanto, os efeitos colaterais de "irritabilidade", "tendência ao choro" e "ansiedade" mostraram relações significativas com CGI-Pais. Esses efeitos colaterais de "humor / ansiedade" não mostraram correlações significativas com os professores do CGI.
Froehlich et al, 2020	Efeitos adversos moderados de metilfenidato de curto prazo em um estudo randomizado de crianças com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade	Estudo duplo-cego cruzado	Verificar se os sintomas basais de ansiedade/depressão e transtorno desafiador de oposição (TDO) impactaram a experiência de efeitos adversos (EAs) de metilfenidato (MPH) em crianças de 7 a 11 anos de idade com déficit de atenção / transtorno de hiperatividade (TDAH)	As interações ansiedade / depressão × dose e TDO × dose na linha de base foram significativas para os EAs de ansiedade, tristeza e irritabilidade. Em comparação com a linha de base da pré-medicação, esses EAs atenuaram no MPH para crianças com sintomas de comorbidade inicialmente mais elevados, enquanto aquelas com sintomas de comorbidade inicialmente mais baixos tenderam a nenhuma mudança ou aumento dos níveis de AE
Hollis et al, 2019	3. Metilfenidato e o risco de psicose em adolescentes e adultos jovens: um estudo de coorte de base populacional	4. Estudo de coorte	Determinar se o risco de eventos psicóticos aumenta imediatamente após o início do tratamento com metilfenidato ou, a longo prazo (1 ano) em adolescentes e adultos jovens com e sem um transtorno psicótico previamente diagnosticado	Uma pesquisa foi feita no registro Sueco de Medicamentos Prescritos para encontrar indivíduos elegíveis que receberam metilfenidato entre 1 de janeiro de 2007 e 30 de junho de 2012. 61.814 indivíduos foram selecionados, dos quais 23.898 indivíduos foram avaliados e 37.916 foram excluídos do estudo por estarem fora dos critérios. A mediana de idade no início do metilfenidato foi de 17 anos, e uma história de psicose foi relatada em 479 participantes.
Santana et al, 2020	Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes em Instituições de Ensino de Montes Claros/MG	Estudo quantitativo, transversal	Analisar o uso de substâncias psicoativas por estudantes de graduação e pré-vestibulandos, de Montes Claros-MG	348 estudantes entrevistados, cerca de 53,7% faziam uso de algum psicoestimulante. A redução do sono (64,9%) foi o efeito mais percebido pelos usuários de estimulantes cerebrais do ensino superior, seguido de melhora na concentração (48%), no bem-estar (45,3%) e no raciocínio (38,5%), redução da fadiga (33,1%), melhora na memória (23,6%) e redução do estresse (23%). Entretanto, nos estudantes do pré-vestibular apenas a melhora no raciocínio (43,6%) e a redução do estresse (23%) obtiveram relevância significativa.
Tolentino et al, 2019	O uso off label de metilfenidato entre estudantes de medicina para aprimoramento do desempenho acadêmico	Estudo inquérito - transversal	Identificar a frequência de uso do metilfenidato pelos estudantes de medicina em uma Faculdade de Medicina em Brasília - Distrito Federal	É constatado o abuso do uso do metilfenidato entre os estudantes de medicina desta faculdade com o objetivo de aperfeiçoar os resultados acadêmicos. Mais da metade dos alunos tem acesso ao medicamento sem prescrição médica.

Inglis et al, 2016	5. Protocolo de estudo observacional prospectivo para investigar os efeitos adversos de longo prazo do metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH: o estudo de efeitos crônicos do uso de drogas para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (ADDUCE)	6. Estudo observacional prospectivo	Pesquisar sobre os efeitos de longo prazo do metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH	Os resultados do estudo estão alinhados com as categorias destacadas pelo CHMP como exigindo mais investigação; crescimento, sistema cardiovascular, saúde psiquiátrica e neurológica juntamente com a eficácia do tratamento de MPH.
Cohen et al, 2017	7. Complicações da placenta associadas ao uso de psicoestimulantes na gravidez	Estudo de coorte	Avaliar se os psicoestimulantes usados para tratar o transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) estão associados ao risco de resultados adversos da gravidez associados à placenta, incluindo pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento e parto prematuro.	Uso de psicoestimulantes durante a gravidez foi associado a um pequeno aumento do risco relativo de pré-eclâmpsia e parto prematuro. Os aumentos absolutos nos riscos são pequenos e, portanto, mulheres com TDAH significativo não devem ser aconselhadas a suspender o tratamento de TDAH com base nesses achados.
Koren et al, 2021	8. O uso de metilfenidato para aprimoramento cognitivo em jovens adultos saudáveis: os debates clínicos e éticos 9.	Ensaios randomizados e estudos repetidos	Revisar sistematicamente e discutir as seguintes linhas: Eficácia do MP em aumentar as realizações cognitivas em pessoas saudáveis; “Como são pessoas normais e saudáveis, qual é o dever dos médicos em 'tratá-los?'”; benefícios potenciais do aprimoramento cognitivo para pessoas saudáveis; os riscos da MP; “Como esses jovens conseguem seu MP?”; e “O que pode ser feito?”	O metilfenidato é bastante utilizado para aprimoramento cognitivo sem orientação médica. Os resultados demonstraram que vários jovens relatam que o aprimoramento cognitivo os ajuda a melhorar suas realizações acadêmicas e sensação de bem-estar. O metilfenidato tem severos efeitos adversos, como, morte súbita ou arritmia. há uma estimativa de 20 milhões de estudantes universitários nos Estados Unidos em 2020. Há uma taxa de morte súbita / arritmias nesta idade o grupo varia entre 1 e 10 por 100.000. Isso se traduz em um excesso de 146 mortes causadas por MP todos os anos nos Estados Unidos, considerando apenas os alunos do ensino superior

Em um estudo observacional prospectivo, comparativo e multicêntrico realizado em 382 gestações expostas ao metilfenidato (89,5% no primeiro trimestre). Resultaram em uma taxa geral de anomalias congênitas maiores que foram semelhantes entre os grupos (10/309 = 3,2% [metilfenidato] vs 13/358 = 3,6% [NTE], P = 0,780). As taxas de anomalias congênitas maiores (6/247 = 2,4% [metilfenidato] vs 12/358 = 3,4% [NTE], P = 0,511) e anomalias cardiovasculares (2/247 = 0,8% [metilfenidato] vs 3/358 = 0,8%

[NTE], $P = 0,970$) também foram semelhantes após a exclusão de anomalias genéticas ou citogenéticas e limitação da exposição ao metilfenidato ao período de organogênese (semanas 4-13 após o último período menstrual). Apresentou uma taxa maior de abortos espontâneos e interrupções eletivas da gravidez no grupo do metilfenidato. O metilfenidato não parece aumentar o risco de malformações, mas outros estudos são necessários para garantir sua segurança na gravidez e sua possível associação com abortos espontâneos. (Diav-Citrin et al, 2016). No estudo de coorte sobre associação entre o uso de metilfenidato e anfetaminas na gravidez e o risco de malformações congênitas, resultou-se que, das 1.813.894 gestações avaliadas, 35,0 por 1000 bebês não expostos a estimulantes foram diagnosticados como tendo malformações congênitas, em comparação com 45,9 por 1000 bebês para metilfenidato e 45,4 para anfetaminas. . Para malformações cardíacas, os riscos foram 12,7 (IC de 95%, 12,6-12,9), 18,8 (IC de 95%, 13,8-25,6) e 15,4 (IC de 95%, 12,5-19,0) por 1000 crianças, respectivamente. Sendo ajustados os riscos relativos para metilfenidato de 1,11 (95% CI, 0,91-1,35) e para qualquer malformação: 1,28 (95% CI, 0,94-1,74) para malformações cardíacas. **O estudo apresenta** um pequeno aumento no risco de malformações cardíacas associadas à exposição intrauterina ao metilfenidato, mas não às anfetaminas (Huybrechts KF et al, 2018).

Já em outro estudo de coorte de base populacional, analisaram mulheres grávidas e recém-nascidos no Medicaid (2000-2010). Em busca de complicações da placenta associadas ao uso de psicoestimulantes na gravidez, onde as gestações foram expostas a três tipos de anfetaminas: dextroanfetamina ($n=3.331$), metilfenidato ($n=1.515$) e atomoxetina ($n=453$) e foram comparadas com outras 1.461.493 gestações que não haviam sido expostas. O uso do psicoestimulante ao longo da gravidez foi associado a um pequeno aumento do risco de pré-eclâmpsia e parto prematuro. Segundo o presente estudo não é aconselhável à suspensão do tratamento para mulheres grávidas com TDAH (Cohen JM et al, 2017).

No estudo duplo-cego cruzado, onde foi avaliado a relação entre a resposta terapêutica e os efeitos colaterais induzidos pelo metilfenidato, conforme observado por pais e professores de crianças com TDAH, totalizou-se cento e cinquenta e sete crianças com TDAH (6-12 anos) receberam placebo e metilfenidato (0,5 mg / kg em uma dose dividida), cada um por um período de uma semana. O perfil de efeitos colaterais foi obtido pelo SERS (Escala de Avaliação de Efeitos Secundários de Barkley) foi semelhante ao de estudos anteriores com insônia, diminuição do apetite e dores de cabeça, mostrando

efeitos de tratamento significativos ($p < 0,005$). Os resultados do estudo tiveram os efeitos colaterais "somáticos / físicos" que não se correlacionaram com CGI-Pais (Índice Global de Conners para pais) ou CGI-Professores. Contudo os efeitos colaterais de "irritabilidade", "tendência ao choro" e "ansiedade" apresentaram relações significativas com CGI-Pais. Os efeitos colaterais de "humor / ansiedade" não apontam correlações significativas com os professores do CGI. Observou-se que quanto maior o efeito colateral do metilfenidato menor a melhora do tratamento terapêutico. Resultando em uma correlação de efeitos colaterais e resposta fraca ao tratamento terapêutico (Lee et al, 2011).

Segundo um estudo duplo-cego cruzado randomizado em crianças em crianças de 7 a 11 anos de idade com déficit de atenção / transtorno de hiperatividade (TDAH), onde os sintomas emocionais comórbidos preexistentes e efeitos adversos moderados de metilfenidato de curto prazo foram analisados. Resultou-se nas interações ansiedade / depressão \times dose e TDO (depressão e transtorno desafiador de oposição) \times doses na linha de base foram significativas para os efeitos adversos de ansiedade, tristeza e irritabilidade. Os sintomas de ansiedade, depressão na pré-medicação e o transtorno desafiador de oposição (TDO) podem ser importantes precursores de efeitos adversos emocionais do uso de metilfenidato em curto prazo (Froehlich et al, 2020).

No estudo randomizado que comparou a segurança, eficácia, tolerabilidade e os efeitos da atomoxetina e OROS-MPH (metilfenidato) em crianças com TDAH, os pacientes demonstraram maior frequência nos efeitos adversos: anorexia, nervosismo, insônia, dor de cabeça, náusea e perda de peso (Yildiz O. et al, 2011).

Ocorreram benefícios potenciais que incluem melhora nos sintomas de TDAH, desregulação emocional, atitudes em relação à violência e incidentes críticos e maior envolvimento com programas educacionais e de reabilitação. No estudo de ensaio controlado randomizado dos efeitos de curto prazo de OROS-metilfenidato nos sintomas de TDAH e resultados comportamentais em jovens prisioneiros do sexo masculino com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (CIAO-II). Foram 200 participantes homens de 16-20 anos e receberam uma proporção de 1: 1 de medicamento para placebo, demonstrando a eficácia e segurança do metilfenidato nos sintomas de TDAH e deficiências associadas podem fornecer os dados necessários para desenvolver caminhos de saúde eficazes para um grupo significativo de jovens infratores (Asherson et al, 2019).

Segundo um estudo de coorte onde foram usados os dados observacionais de base populacional do Registro Sueco de Medicamentos Prescritos, do Registro Nacional de Pacientes e do Registro da População Total, analisou-se se existe o risco de eventos psicóticos aumentados imediatamente após o início do tratamento com metilfenidato ou em longo prazo, em adolescentes e adultos jovens com e sem um transtorno psicótico previamente diagnosticado. A idade média no início do metilfenidato foi de 17 anos e uma história de psicose foi relatada em 479 (2,0%) participantes. Mostrou-se que contrariamente às preocupações clínicas, não havia evidências de que o início do tratamento com metilfenidato aumente o risco de eventos psicóticos em adolescentes e adultos jovens, incluindo aqueles indivíduos com histórico de psicose (Hollins et al, 2019).

Foi analisado o risco de convulsão no tratamento com metilfenidato através de um estudo observacional de base populacional. Com o banco de dados de prontuários eletrônicos do Sistema de Análise e Notificação de Dados Clínicos de Hong Kong obtiveram os resultados para identificar indivíduos de 6 a 25 anos que receberam pelo menos uma prescrição de metilfenidato durante o período do estudo, verificou-se que 269 (199 homens e 70 mulheres) tiveram convulsões incidentes, a incidência de convulsões foi maior no período imediatamente após o início do tratamento com metilfenidato do que no período não exposto. Nenhum risco aumentado foi observado durante a continuação do tratamento com metilfenidato. Sendo recomendado um monitoramento dos resultados neurológicos em indivíduos com TDAH quando iniciam o tratamento com metilfenidato (Man K.C.et al, 2020).

Avaliando o risco de pré-hipertensão induzida por metilfenidato em fumantes adultos normotensos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de cessação do tabagismo, verificou-se que fumantes adultos não hipertensos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade randomizados para liberação osmótica de metilfenidato de sistema oral (OROS-MPH) (n = 115) foram pareados um a um na PA sistólica basal (PAS) (± 5 mm Hg) com participantes randomizados para placebo (n = 115) e acompanhados por 10 semanas. Resultou-se um aumento da PA induzida por OROS-MPH e risco de pré-hipertensão em adultos com PA normal basal. A Pressão arterial significativamente aumentada não foi observada em adultos com pré-hipertensão basal. Evidenciou-se um aumento da pressão arterial induzida por OROS-MPH e risco de pré-hipertensão em adultos com pressão arterial normal basal (Westover et al, 2013).

Um estudo de coorte retrospectivo nos pacientes provenientes da Clínica Psiquiátrica Ambulatorial para Crianças e Adolescentes do Centro Médico Sourasky de Tel Aviv, evidenciou que o uso metilfenidato causa hiperglicemia, hipocalcemia, hiponatremia leve e elevação da contagem total de leucócitos, incluindo neutrófilos, linfócitos, eosinófilos (Charach G et al, 2020).

O metilfenidato tem sido amplamente usado para aprimoramento cognitivo sem supervisão médica, em jovens e adultos saudáveis Conforme descrito em resultados dos ensaios randomizados. que sugerem que vários jovens usam metilfenidato para aprimoramento cognitivo, melhorando suas realizações acadêmicas. Porém seu uso é limitado ao tratamento de TDAH e à narcolepsia. O risco relativo do metilfenidato causar morte súbita / arritmia de 1,46 (intervalo de confiança de 95%, 1,03–2,07), sendo que há uma estimativa de 20 milhões de estudantes universitários inclusos no uso recreativo nos Estados Unidos em 2020. A taxa de morte súbita / arritmias nesta idade varia entre 1 e 10 por 100.000. Isso se traduz em um excesso de 146 mortes causadas por morte súbita todos os anos nos Estados Unidos, considerando apenas alunos do ensino superior. (Koren et al, 2021).

Em um estudo transversal que buscou investigar a prevalência do uso não medicinal do metilfenidato e o conhecimento dessa droga entre estudantes de graduação em Medicina da Universidade do Estado Livre. Evidenciou-se que em 541 alunos de graduação de medicina: 11% faziam uso de metilfenidato apenas para estudar. Desses 11% a maioria (70,6%) recebia o metilfenidato de um profissional de saúde (Jain R. et al, 2017).

Em estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia FMB-UFBA, buscou-se verificar a frequência do uso não-prescrito (sem indicação médica) de metilfenidato, através de um estudo de corte transversal. Evidenciou-se que de 186 alunos selecionados 8,6% (16/186) usaram metilfenidato em algum momento da vida escolar. E dos mesmos 87,5% indicaram o aumento de rendimento na faculdade como razão para o uso da substância. Os homens apresentaram maior frequência no consumo desse psicoestimulante, 75,5% afirmou saber onde comprar metilfenidato sem receita médica e 35,5% conheciam colegas da faculdade que faziam uso não-prescrito de metilfenidato, demonstrando um elevado uso não prescrito do metilfenidato entre estudantes, um dado que gera preocupação é o número de pessoas que sabem onde comprar metilfenidato sem receita médica (7,5%), Sendo que para prescrição deste medicamento é exigida notificação de receita A (cor amarela) (Cruz et al, 2011). Entre 338 estudantes de

medicina, f armacia e enfermagem na universidade da capital da Bahia cerca de 59% usaram metilfenidato para estudar. 92% usavam sem acompanhamento médico e 80% apontavam usar em épocas de provas. Mostrando que existe um uso não prescrito elevado entre estudantes da saúde (Freitas et al, 2021).

No estudo descritivo e transversal entre estudantes de uma faculdade de medicina do Sul de Minas Gerais, identificou-se uma prevalência de 25% de uso de metilfenidato sem prescrição no total de 120 alunos. Um aumento do uso em épocas de prova chega a 76,6% dos que fazem uso indiscriminado. O estudo mostra os efeitos colaterais relatados pelos estudantes: ins nia, euforia, redução de apetite, irritabilidade, cefaleia, tremores e o mais citado a ansiedade (23,33%) (Coli et al, 2016). O uso indiscriminado do medicamento pode estar ligado a rotina cansativa dos estudantes que precisam de uma alternativa para se manterem dispostos, acordados, concentrados. Em outro estudo transversal com 100 alunos da área da saúde em atendimento na Unidades Básicas de Saúde, 34% dormem 7h por noite, 4,1% usam medicamentos para se manterem acordados e dentre esses 60% usam ritalina (cloridrato de metilfenidato) (Castilho et al, 2015). Em um estudo transversal foi identificado a frequência de uso do metilfenidato pelos estudantes de medicina em uma Faculdade de Medicina em Brasília - Distrito Federal, resultou-se em 298 estudantes, 64,77% desconhecem o mecanismo de ação do metilfenidato, 57 alunos faziam o uso da substância, grande parte dos estudantes (63,8%; n=36) não possui prescrição médica para o uso. Os alunos declararam utilizar o medicamento para usufruir de uma boa qualidade de estudos. (Tolentino et al, 2019).

O metilfenidato é a substância que melhora o raciocínio e memória segundo estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil. O consumo de psicoestimulante foi usado para compensar a privação de sono, melhorar raciocínio, atenção e memória. O consumo indiscriminado tem sido notável com a conveniência de profissionais médicos ao prescrever o remédio sem indicação para TDAH, assim como a facilidade de conseguir acesso ao medicamento de forma ilegal (Morgan et al, 2016).

5 CONCLUSÃO

Com a presente revisão sistemática foi possível descrever os efeitos adversos associados ao uso de metilfenidato para o tratamento de TDAH. Entre tais efeitos os principais são: "irritabilidade", "tendência ao choro" e "ansiedade" em crianças. Anorexia, nervosismo, ins nia, dor de cabeça, náusea e perda de peso também foram relatados em pacientes com TDAH. Os Sintomas de ansiedade, depressão e o transtorno

desafiador de oposição (TDO) na pré-medicação podem ser importantes precursores de efeitos adversos emocionais do uso de metilfenidato. Existe riscos de abortos espontâneos e interrupções eletivas, más formações cardíacas e pré-eclâmpsia em gestações expostas ao metilfenidato. Risco de convulsão em pacientes ao iniciarem tratamento e risco de pré-hipertensão em adultos com pressão arterial normal basal. Além disso, hiperglicemia, hipocalemia, hiponatremia leve e elevação da contagem total de leucócitos, incluindo neutrófilos, linfócitos, eosinófilos no uso do metilfenidato. Foi observado que quanto maior o efeito colateral do metilfenidato menor a melhora do tratamento terapêutico.

Foram evidenciados os riscos associados ao uso não orientado/recreativo de metilfenidato entre os estudantes da área da saúde, principalmente da graduação em medicina. Os estudantes relatam o uso para melhorar a concentração, foco, tirar o sono e aprimoramento cognitivo, fazendo uso off label do metilfenidato. Esses alunos conseguem prescrição para o metilfenidato sem indicação terapêutica e também conseguem obter o medicamento mesmo sem receita. Os principais efeitos adversos relatados foram: insônia, euforia, redução de apetite, irritabilidade, cefaleia, tremores e o mais citado a ansiedade.

REFERÊNCIAS

Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, Richardson JL, Bozzo P, Nulman I, Ornoy A. **Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study.** J Clin Psychiatry. 2016 Sep;77(9):1176-1181. doi: 10.4088/JCP.15m10083. PMID: 27232650.

Asherson P, Johansson L, Holland R, Fahy T, Forester A, Howitt S, Lawrie S, Strang J, Young S, Landau S, Thomson L. **Randomised controlled trial of the short-term effects of OROS-methylphenidate on ADHD symptoms and behavioural outcomes in young male prisoners with attention-deficit/hyperactivity disorder (CIAO-II).** Trials. 2019 Dec 2;20(1):663. doi: 10.1186/s13063-019-3705-9. PMID: 31791384; PMCID: PMC6889577."

Castilho CP, Limas LMD, Monteiro ML, Silva PHMN, Bueno H, Fari TA. **A privação de sono nos alunos da área de saúde em atendimento nas Unidades Básicas de Saúde e suas consequências.** Revista de Medicina 2015;94(2):1139.

Charach G, Karniel E, Grosskopf I, Rabinovich A, Charach L. **Methylphenidate has mild hyperglycemic and hypokalemia effects and increases leukocyte and neutrophil counts Gideon.** Medicine (Baltimore). 2020; 99 (27): e20931. doi: 10.1097 / MD.00000000000020931

Cesar, Eduardo Luiz Da Rocha et al. **Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros.** Rev. psiquiatr. clín. vol.39 no.6 São Paulo 2012. <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000600001>>.

Clemow, D. B.; Walker D. J. **The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review.** Postgrad Med. 2014 Sep;126(5):64-81. doi: 10.3810/pgm.2014.09.2801. PMID: 25295651

Clemow, D. B. **Misuse of Methylphenidate.** Curr Top Behav Neurosci. 2017;34:99-124. doi: 10.1007/7854_2015_426. PMID: 26695166.

Co ACM, Sousa MP, Nakasu MVP. **Uso não prescrito de metilfenidato entre estudantes de uma faculdade de medicina do sul de Minas Gerais. Rev. Ciênc. Saúde 2016;6(3):121-32. 17.**

Coli, A. C. M., Silva, M. P. de S., & Nakasu, M. V. P. **Uso não Prescrito de Metilfenidato entre Estudantes de uma Faculdade de Medicina do Sul de Minas Gerais.** Revista Ciências em Saúde 6,

Cohen JM, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Park Y, Desai RJ, Gray KJ, Paterno E, Mogun H, Huybrechts KF. **Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy.** Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1192-1201. doi: 10.1097/AOG.0000000000002362. PMID: 29112657; PMCID: PMC5709205.

Cruz, T. C. S. C., Barreto Junior, E. P. S., Gama, M. L. M., Maia, L. C. M., et al. **Uso não prescrito de metilfenidato entre estudantes de Medicina da UFBA.** *Gaz. méd. Bahia*, 81, 3-6

Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, Richardson JL, Bozzo P, Nulman I, Ornoy A. **Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study.** *J Clin Psychiatry*. 2016 Sep;77(9):1176-1181. doi: 10.4088/JCP.15m10083. PMID: 27232650.

Ferreira, Adimar Júnior et al. **Atenção farmacêutica a idosos portadores de doenças crônicas no âmbito da atenção primária à saúde.** 10.14450/2318-9312.v30.e2.a2018.pp95-101.

Cruz, T. C. S. C., Barreto Junior, E. P. S., Gama, M. L. M., Maia, L. C. M., et al. **Uso não prescrito de metilfenidato entre estudantes de Medicina da UFBA.** *Gaz. méd. Bahia*, 81, 3-6

Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, Richardson JL, Bozzo P, Nulman I, Ornoy A. **Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study.** *J Clin Psychiatry*. 2016 Sep;77(9):1176-1181. doi: 10.4088/JCP.15m10083. PMID: 27232650.

Ferreira, Adimar Júnior et al. **Atenção farmacêutica a idosos portadores de doenças crônicas no âmbito da atenção primária à saúde.** 10.14450/2318-9312.v30.e2.a2018.pp95-101.

Freese, Luana et al. **Uso não terapêutico do metilfenidato: uma revisão.** *Trends Psychiatry Psychother.* [online]. 2012, vol.34, n.2, pp.110-115. ISSN 2237-6089. <<https://doi.org/10.1590/S2237-60892012000200010>>.

Freitas, A. C. Z. P. et al. **Uso de metilfenidato por estudantes da área de saúde.** *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 8, p. e45310817540, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17540. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17540>. Acesso em: 11 out. 2021.

Froehlich TE, Brinkman WB, Peugh JL, Piedra AN, Vitucci DJ, Epstein JN. **Pre-Existing Comorbid Emotional Symptoms Moderate Short-Term Methylphenidate Adverse Effects in a Randomized Trial of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020 Apr;30(3):137-147. doi: 10.1089/cap.2019.0125. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31841646; PMCID: PMC7153644. Guyton, A.C.; Hall, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

Hollis C, Chen Q, Chang Z, Quinn PD, Viktorin A, Lichtenstein P, D'Onofrio B, Landén M, Larsson H. **Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study.** *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug;6(8):651-658. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30189-0. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221557; PMCID: PMC6646837

Huybrechts KF, Bröms G et al. **Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium.** *Jama Psychiatry.* 2018 Feb 1;75(2):167-175. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3644. PMID: 29238795; PMCID: PMC5838573.

Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, Einarsdóttir K, et al. **Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium.** *JAMA Psychiatry.* 2018 Feb;75(2):167-175. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3644. PMID: 29238795; PMCID: PMC5838573.

Jain R, Chang CC, Koto M, Geldenhuys A, Nichol R, Joubert G. **Non-medical use of methylphenidate among medical students of the University of the Free State.** *South African J Psychiatry* [Internet]. 2017;23:1–5. Available from: <http://www.sajpsychiatry.org/index.php/sajp/article/view/1006>

Lee, J., Grizenko, N., Bhat, V. et al. **Relação entre a resposta terapêutica e os efeitos colaterais induzidos pelo metilfenidato observados por pais e professores de crianças com TDAH.** *BMC Psychiatry* 11, 70 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-70>

Lee, N.K.; Jenner, L.; Harney, A.; Cameron, J. **Pharmacotherapy for amphetamine dependence: A systematic review.** *Drug Alcohol Depend.* 2018 Oct 1;191:309-337. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.06.038. Epub 2018 Aug 22. Erratum in: *Drug Alcohol Depend.* 2018 Nov 1;192:238. PMID: 30173086.

Man KKC, Lau WCY, Coghill D, Besag FMC, Cross JH, Ip P, Wong ICK. **Association between methylphenidate treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jun;4(6):435-443. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30100-0. PMID: 32450123.

Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. **Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder.** *CNS Drugs.* 2013;27(1):15-30.

Mazzoglio, M.J. e Nabar et al. **Uso de substâncias psicoativas em estudantes de anatomia e suas implicações na aprendizagem** ISSN 1575-1813. *Educ. Med.* vol.14 no.2 jun. 2011.

Moura, M.H. **As consequências do uso prolongado e não terapêutico do metilfenidato.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Farmácia.) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Rondônia.

Morgan HL, Petry AF, Licks PAK, Ballester AO, Teixeira KN, Dumith SC. **Consumo de estimulantes cerebrais por estudantes de medicina de uma universidade do extremo sul do Brasil: prevalência, motivação e efeitos percebidos.** *Rev. bras. educ. méd.* 2017;41(1):102-9

Pelentir, Mônica et al. **Importância da assistência e atenção farmacêutica no ambiente hospitalar.** Rev. Ciência e Tecnologia, Rio Grande do Sul, v.1, n.1, p 20-28, 2015.

Raga, J.M. et al. **Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder.** CNS Drugs. 2013 Jan;27(1):15-30. doi: 10.1007/s40263-012-0019-9. PMID: 23160939.

Rang, H. P. et al. **Rang & Dale: farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

Santana, Luíza Côrtes; Ramos, Andreza Neves et al. **Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes em Instituições de Ensino de Montes Claros/MG.** Revista Brasileira de Educação Médica 44 (1) : e036; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190182>

Santana, Luíza Côrtes et al. **Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes em Instituições de Ensino de Montes Claros/MG.** Rev. bras. educ. med. vol.44 no.1 Brasília 2020 Epub Mar 30, 2020. ISSN 1981-5271.

Silva, Juliana Rodrigues Faria da. **Dinâmicas familiares e impactos nos pais das reinternações dos filhos em razão da dependência química.** 2019. 212f.. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2019.

Silva, P. **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

Silveira, v.i.; Oliveira, R.J.F. et al. **Uso de psicoestimulantes por acadêmicos de Medicina de uma universidade do sul de Minas Gerais.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde 2015;13(2):186-92.

Simon, Nicolas et al. **Methylphenidate in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders.** Review Curr Pharm Des. 2015;21(23):3359-66 doi: 10.2174/1381612821666150619093254. PMID: **26088112.**

Torres-acosta, N.; O'KEEFE, J.H.; O'KEEFE, C.L.; LAVIE, C.J. Cardiovascular Effects of ADHD Therapies: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 18;76(7):858-866. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.081. PMID: 32792083.

Tolentino, Jacqueline Elene de Faria et al. O uso off label de metilfenidato entre estudantes de medicina para aprimoramento do desempenho acadêmico. Com. Ciências Saúde. 2019; 30(1):39-44. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/396>

Vasconcelos, Antonio Cleano Mesquita et al. Family Relationships and Chemical Addiction: A Literature Review. R bras ci Saúde 19(4):321-326, 2015.

Westover AN, Nakonezny PA, Winhusen T, Adinoff B, Vongpatanasin W. Risk of methylphenidate-induced prehypertension in normotensive adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013 Feb;15(2):124-32. doi: 10.1111/jch.12039. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23339731; PMCID: PMC3556994.c