

Complicações do uso de Metilfenidato como terapêutica no TDAH pediátrico

Amanda Safira Araújo Mendes^{1,2}, Anne Caroline d'ávila Pinheiro Daniel¹, Marianna Carla Santos Maciel¹, Rodrigo Dantas Do Nascimento Filho^{1,2}, Luanny Rabelo Dantas Maia Patrício de Figueiredo¹, Vinicius Augusto Santos Varela Barca Bacurau¹, Maria Oitava Rosado Cantídio¹, Ana Larissa Fernandes de Holanda Soares³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p1573-1600>

Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 09 de Dezembro

Revisão integrativa

RESUMO

Introdução: O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um diagnóstico frequente na pediatria, sendo causado, sobretudo, por dificuldade de atenção, hiperatividade e impulsividade. O objetivo deste estudo foi discutir as complicações relacionadas ao uso de Metilfenidato como tratamento do TDAH, na pediatria, a fim de amenizar os efeitos adversos e conquistar a melhor terapêutica.

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foi utilizada a plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), aplicando os descritores "ADHD" AND "Methylphenidate" AND "Complications" AND "Children", tanto na língua inglesa, quanto na língua portuguesa. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: PubMed, BVS e Scopus, obtendo 140 estudos. Os critérios de inclusão são os artigos estudos "free full text", dos últimos 5 anos que respondem à pergunta de pesquisa e são da língua portuguesa ou inglesa. Dessa forma, permaneceram incluídos 37 artigos, dos quais 11 eram duplicados, restando 26 a serem inseridos nesta pesquisa.

Resultados: Observou-se a presença de efeitos adversos associados ao uso de Metilfenidato em pacientes pediátricos diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, tais como redução do tempo de sono, restrição do crescimento, deficiências oculares e agitação. **Conclusão:** Assim, foi possível perceber que existem diversas repercussões associadas ao uso do Metilfenidato em pacientes pediátricos portadores de TDAH. Diante desses efeitos multifatoriais, é necessário entender o quadro de cada paciente, com o propósito de encontrar a melhor abordagem terapêutica e mitigar os resultados desfavoráveis relacionados ao uso do Metilfenidato.

Palavras-chave: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; Metilfenidato; Efeitos adversos; Pediatria.

Complications of using Methylphenidate as therapy In pediatric ADHD

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common diagnosis in pediatrics, primarily characterized by attention difficulties, hyperactivity, and impulsivity. The aim of this study was to discuss complications associated with the use of Methylphenidate as a treatment for ADHD in pediatric patients, in order to mitigate adverse effects and achieve optimal therapeutic outcomes. **Methodology:** This was an integrative literature review. The Health Sciences Descriptors (DeCS/MeSH) platform was utilized with the keywords "ADHD" AND "Methylphenidate" AND "Complications" AND "Children" in both English and Portuguese. A search was conducted in PubMed, BVS, and Scopus databases, yielding 140 studies. Inclusion criteria were articles that were "free full text", published within the last 5 years, relevant to the research question, and in either Portuguese or English. Ultimately, 37 articles were included, with 11 duplicates removed, leaving 26 for this study. **Results:** Adverse effects associated with Methylphenidate use in pediatric patients diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder were observed, such as reduced sleep time, growth restriction, visual impairments, and agitation. **Conclusion:** Therefore, it was evident that there are various repercussions linked to Methylphenidate use in pediatric patients with ADHD. Given these multifactorial effects, understanding each patient's condition is crucial to finding the best therapeutic approach and mitigating unfavorable outcomes associated with Methylphenidate use.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Methylphenidate; Side effects; pediatric.

Instituição afiliada – ¹Universidade Potiguar - UNP, ² Liga Contra o Câncer, ³ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (FORP/USP)

Dados da publicação:

DOI:

Autor correspondente: Amanda Safira Araújo Mendes - amandasafiram@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é uma condição neurocomportamental encontrada em 5 a 10% das crianças em idade escolar e está entre os transtornos mais frequentes na psiquiatria infantil. Inicia na infância e frequentemente persiste por toda a vida (ORNOY A; 2021).

É caracterizado por desatenção, inquietude e impulsividade. De acordo com o “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, há três tipos: desatenção predominante, hiperatividade/impulsividade predominante ou combinado. Tais sintomas repercutem na vida do indivíduo, gerando problemas de concentração, na escola e nos relacionamentos. Suas causas são investigadas, e entre elas está a hereditariedade, substâncias ingeridas na gravidez, como nicotina e álcool; sofrimento fetal, exposição a chumbo, deficiência hormonal ou nutricional, entre outras (DRECHSLER R; 2020).

O TDAH é diagnosticado através da clínica, procurando compreender o comportamento da criança, seu desempenho escolar, relações, interesses e habilidades; aliado à presença de sintomas comportamentais determinados pelo DSM-V (LEFFA DT; 2022).

Existem alguns tratamentos, a fim de melhorar a qualidade de vida através do controle dos sintomas apresentados. São utilizados psicoestimulantes, como o Metilfenidato, sendo a primeira escolha para o tratamento; antipsicóticos, como tioridazina ou risperidona e antidepressivos, como Imipramina ou Bupropiona. Além da intervenção medicamentosa, também é utilizado o tratamento auxiliar com psicoterapia, responsável por reforçar mudanças de comportamentos e estimular novos hábitos. Em crianças, é aconselhado priorizar as terapias comportamentais na idade pré-escolar. Em caso de falha e persistência dos problemas que afetam a rotina, recomenda-se o uso do metilfenidato (DRECHSLER R; 2020).

A quantidade de Metilfenidato prescrita aumentou quatro vezes na última década, nos países da América do Norte. Tal aumento foi justificado pela efetividade, segurança e poucas contraindicações. Entretanto, complicações relacionadas ao uso de Metilfenidato em pacientes pediátricos com TDAH podem ocorrer, como dependência, efeitos cardiovasculares e possível redução da estatura. (MECHLER K; 2021).

Assim, diante de um aumento do uso de Metilfenidato em pacientes pediátricos com TDAH, é importante entender o cenário e quais são os principais efeitos associados à terapêutica em curto e longo prazo. Portanto, o estudo tem como objetivo discutir as complicações relacionadas ao uso de Metilfenidato como alternativa em pacientes pediátricos com TDAH, a fim de mitigá-las e alcançar o melhor tratamento e com menores eventos adversos.

METODOLOGIA

O presente estudo busca seguir as fases propostas por Dr. Lawrence H. Ganong (1987), na condução de uma revisão integrativa da literatura, a saber: 1) Elaboração de hipóteses ou perguntas para a revisão, 2) busca na literatura disponível, 3) coleta dos dados encontrados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados e suas implicações e 6) apresentação da revisão integrativa. (GANONG LH, 1987).

Os artigos de revisão integrativa permitem a inclusão de pesquisas experimentais e não experimentais para uma compreensão holística do objeto de estudo e podem servir a diversos propósitos, a exemplo da revisão de teorias, evidências e conceitos. Assim, deve trazer em seu desenvolvimento, uma abordagem compreensiva e consistente acerca do fenômeno analisado, cuja relevância para a área, no contexto atual, também deve ser considerada. (SOUZA et al., 2010)

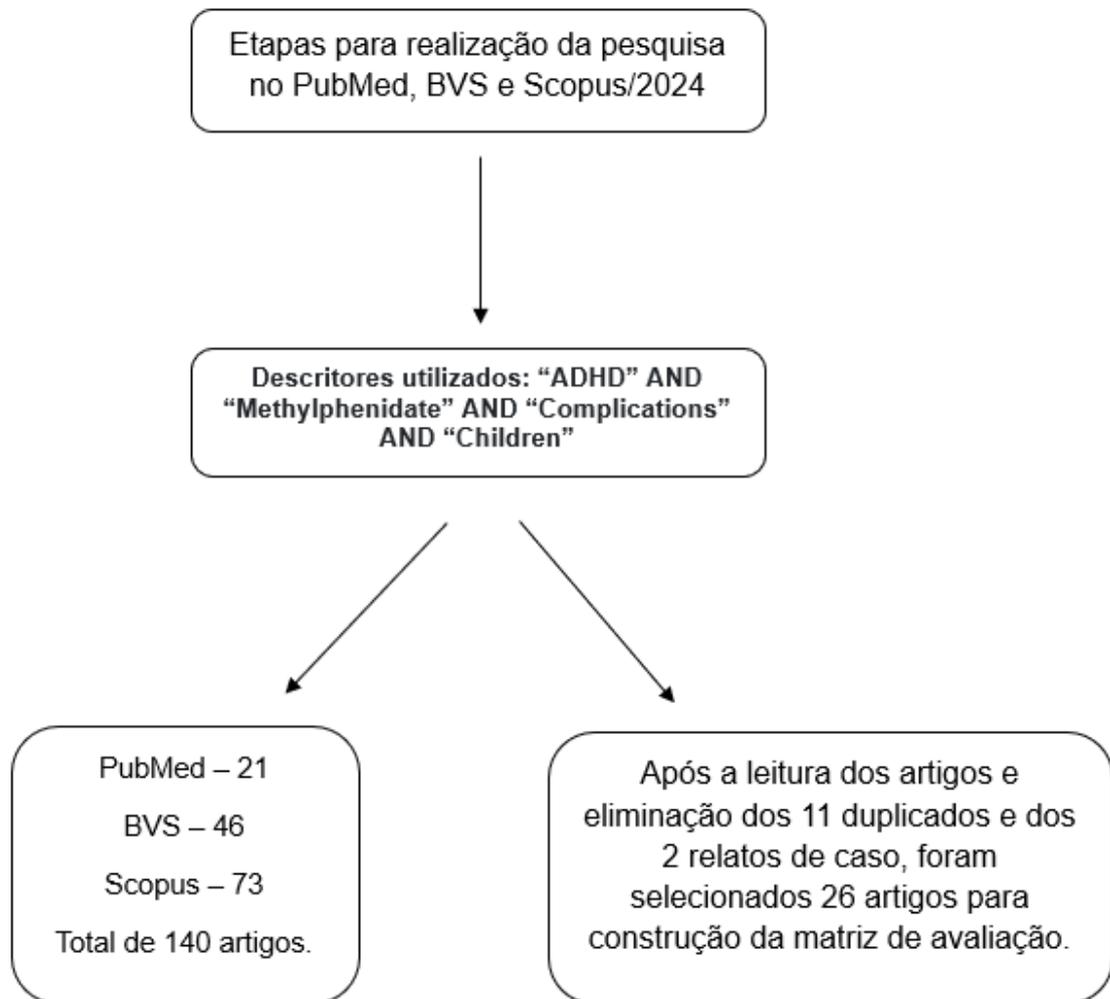
O objeto deste estudo foi a realização de uma revisão de complicações relacionadas ao uso de Metilfenidato como alternativa terapêutica em pacientes pediátricos com TDAH. Para isso, o processo de busca na literatura ocorreu no período de Março e Abril de 2024, por meio das bases de dados PubMed, BVS e Scopus. Dessa maneira, os descritores utilizados no DECS foram os seguintes: “ADHD” AND “Methylphenidate” AND “Complications” AND “Children”.

Para a elaboração da metodologia, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: estudos free full text, nas plataformas citadas, entre 2019 e 2024, com os idiomas em português ou inglês. Além disso, os tipos de estudos incluídos foram o ensaio clínico randomizado, estudos retrospectivos, coorte, exploratórios, qualitativos por análise de prontuários e revisão sistemática com ou sem metanálise. Além disso, foram excluídos artigos duplicados, que não responderam ao assunto da pesquisa, relatos de caso ou artigos que não estão relacionados com a estratégia de busca e revisão de literatura/narrativa.

Foram identificados inicialmente 140 estudos, mas, após uma triagem com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, esse número caiu para 39 artigos, dos quais 11 eram duplicados e 2 eram relatos de caso, restando 26 a serem possivelmente incluídos nesta pesquisa. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra, para que esse número pudesse ser confirmado e fosse dado seguimento à elaboração do trabalho.

Figura 1. Fluxograma para os artigos selecionados à revisão integrativa.

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão integrativa.



Fonte: Autores (2024)

RESULTADOS

Através da aplicação de um conjunto específico de descritores, foram identificadas 140 publicações dispersas em diversas bases de dados, em estrita conformidade com as diretrizes estipuladas pelo protocolo PRISMA (Page et al., 2021). Subsequentemente, uma análise preliminar dos títulos e resumos foi conduzida meticulosamente por uma equipe de especialistas, resultando na seleção de 73 trabalhos para uma avaliação mais detalhada. Após um escrutínio minucioso e discussão entre os avaliadores, conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foi determinado um conjunto final de 28 artigos provenientes das bases de dados para análise na íntegra. Em seguida, foi realizada a leitura, bem como a análise dos textos na íntegra e, após essa seleção criteriosa, foi dado seguimento à elaboração de um fluxograma, já exposto na Figura 01.

Com base nos trabalhos selecionados, 11 deles (Tsuji, Noa et al., Aydemir, Emre et al., Li-Fan, Pai et al., Shunya, Kurokawa et al., DeFroda, Steven F et al., Ouadih-Moran, Miriam et al., Maeder, Johanna et al., Bingöl-Kızıltunç, Pınar et al., Tso, Winnie et al., Arain, F. et al., Ross, Lindsey et al.) oferecem uma análise abrangente e detalhada dos efeitos adversos potencialmente associados ao uso de Metilfenidato (MPH) como uma alternativa terapêutica em pacientes pediátricos diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Nesses estudos, efeitos como redução do tempo de sono, restrição do crescimento e deficiências oculares.

Além disso, 11 trabalhos (Rosenau, T Paul et al., Lilja M, Maria et al., Mohammadzadeh, Soleiman et al., M, Roche et al., Joshi, Gagan et al., Leeman-Markowski, Beth A et al., Miller, Jonjo et al., Kristine Kaalund-Brok et al., Sasaki, Yoshinori et al., Brikell, Isabell et al., Sanabra, Miriam et al.) abordaram o uso de MPH como alternativa terapêutica em pacientes pediátricos com TDAH. Estes estudos têm em comum a investigação da eficácia do tratamento com Metilfenidato para sintomas de agitação, inquietação, movimentação pelo ambiente, crianças que não conseguem ficar quietas, falam muito, têm dificuldade de permanecer atentos em atividades longas, repetitivas ou que não lhes sejam interessantes, sendo facilmente distraídas.

Ademais, 2 trabalhos (Chen, Vincent Chin-Hung et al., Akkaya, Serkan et al.) focaram nos efeitos colaterais da terapia com MPH. Nesses estudos outros efeitos que não apresentam malefícios foram abordados, como o espessamento da lâmina cribrosa e a redução de casos de TCE.

Por fim, 2 trabalhos (Karahmadi, Mojgan, et al., Eaton, Chris et al.) compararam outros modelos terapêuticos. Estes estudos fornecem insights sobre a eficácia de outros tratamentos para tratar os sintomas do TDAH.

Quadro 1. Dados bibliográficos dos estudos selecionados para compor esta revisão.

Título	Autoria, ano	Tipo de Estudo	Metodologia	Principais Resultados	Categorias
Efficacy and Safety of Medication for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents with Common Comorbidities: A Systematic Review.	Tsuji, Noa et al. 2021.	Revisão sistemática.	Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, Embase e ClinicalTrials.gov até outubro de 2019. Os critérios de inclusão foram pacientes com idade inferior a 18 anos, diagnosticados com TDAH tratados com anfetaminas, metilfenidato ou derivados, ATX e GXR. Para avaliar a	Estudos mostraram que ATX e GXR melhoram os sintomas de TDAH em TEA. ATX também é eficaz para TDO.	Efeitos adversos do tratamento com MPH



			eficácia, ECRs ou meta-análise de ECRs foram elegíveis. A medida principal de eficácia usada no desfecho primário foi a escala de TDAH IV.		
Withdrawing methylphenidate in relation to serum levels of ferritin and zinc in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.	Rosenu, T Paul et al.2022.	Ensaio clínico.	O estudo inclui 63 crianças, entre 8 e 18 anos, que participaram de um ECR por placebo de descontinuação do metilfenidato. Eles foram designados para sete semanas de tratamento continuado com metilfenidato ou para retirada gradual para placebo. Amostras de sangue foram coletadas antes e depois das sete semanas. Foram comparadas as mudanças nos níveis séricos de ferritina e zinco entre os dois grupos. Além disso, foram investigados os efeitos dos níveis basais de ferritina e zinco sobre os sintomas de TDAH, TDO e memória de trabalho em resposta à interrupção do tratamento. As medidas clínicas utilizadas para a avaliação foram a ADHD-RS-5, CTRS-R e SDQ.	O principal resultado foi a diminuição deste estudo dos níveis séricos de ferritina e zinco após tratamento prolongado com metilfenidato.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
The effect of autistic traits on response to and side-effects of pharmacological ADHD treatment in children with	Lilja M, Maria et al. 2022.	Estudo coorte.	Foi conduzido um estudo de coorte prospectivo, não randomizado e observacional. O estudo incluiu 323 pacientes com idades entre 6 e 17 anos que foram	Do início até 3 meses, não houve diferença significativa entre o grupo com TEA e o grupo sem TEA, tanto no efeito do tratamento quanto no número de eventos adversos clinicamente significativos.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH



ADHD: results from a prospective clinical cohort.			diagnosticados com TDAH e iniciaram tratamento farmacológico. Esses pacientes foram divididos em dois grupos, grupo TEA e grupo sem TEA. O resultado do tratamento foi avaliado usando a SNAP-IV, já os efeitos colaterais foram medidas pela P-SEC, após três meses de acompanhamento.		
Investigation of Efficacy of Short-Acting Methylphenidate (Ritalin) and Long-Acting (Matoride) on Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Aged 6-18 Years: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial.	Karahmadi, Mojgan, et al 2020.	Ensaio clínico.	Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. O estudo incluiu 150 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 18 anos diagnosticados com TDAH, conforme os critérios do DSM-5. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, no primeiro foi prescrito Ritalina 2/3 vezes ao dia, o segundo recebeu Matoride uma vez ao dia, ambos os grupos foram tratados por um período de 3 semanas. A avaliação dos resultados foi feita utilizando o questionário de Conners. Também foi avaliada a incidência de complicações medicamentosas.	Não houve diferenças significativas entre os grupos antes da intervenção; após, o grupo da Ritalina apresentou menos problemas comportamentais que o grupo da Matoride (P = 0,001), sem impacto significativo na pontuação total do teste de Conners (P = 0,255).	Comparação de outros modelos de tratamento
Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention	Eaton, Chris et al 2022.	Revisão sistemática.	Foram pesquisadas as seguintes bases de dados em 12 de outubro de 2020: Cochrane Register	Nenhum participante tratado com OROS-MPH apresentou piora significativa da epilepsia, mas doses mais elevadas	Comparação de outros modelos de tratamento

<p>deficit hyperactivity disorder and epilepsy.</p>			<p>of Studies (CRS Web), MEDLINE e CINAHL Plus . Não houve restrições de idioma. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de medicamentos estimulantes e não estimulantes para pessoas de qualquer idade, sexo ou etnia com TDAH e epilepsia concomitante. A análise primária foi conduzida com base na intenção de tratar. Os resultados foram apresentados como razões de risco (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95%, exceto para efeitos adversos individuais, onde citamos IC de 99%. Conduzimos análises de sensibilidade de melhor e pior caso para lidar com dados faltantes. Foi realizada uma avaliação de risco de viés para cada estudo incluído usando a ferramenta de risco de viés Cochrane e avaliamos a certeza geral da evidência usando a abordagem GRADE.</p>	<p>estiveram associadas a um aumento no risco diário de convulsões (P < 0,001; 33 participantes, 1 estudo; evidência de baixa qualidade).</p>	
<p>Evaluation of ocular surface in children with attention deficit hyperactivity disorder with respect to methylphenidate treatment.</p>	<p>Aydemi r, Emre et al 2022.</p>	<p>Ensaio clínico.</p>	<p>Este estudo transversal incluiu crianças com TDAH e crianças saudáveis (todas com idade entre 5 e 18 anos). Eles foram randomizados em Grupo A (sem tratamento com</p>	<p>O Grupo B apresentou diferenças significativas em comparação ao Grupo A, incluindo redução no tempo de ruptura do filme lacrimal, altura e área do menisco lacrimal, e nos resultados do teste de Schirmer (p=0,005, 0,025, 0,010 e 0,004, respectivamente).</p>	<p>Efeitos adversos do tratamento com MPH</p>

			metilfenidato), Grupo B (com tratamento com metilfenidato) e Grupo C (crianças saudáveis). Foram avaliados o tempo de ruptura do filme lacrimal, o questionário Ocular Surface Disease Index, a altura do menisco lacrimal, a área do menisco lacrimal e os resultados do teste de Schirmer. Além disso, a gravidade dos sintomas do TDAH foi avaliada pela T-DSM-IV-S e pela CPRS-48.		
Effect of omega-3 plus methylphenidate as an alternative therapy to reduce attention deficit-hyperactivity disorder in children	Moham madzadeh, Soleiman et al. 2019.	Ensaio clínico.	Foi realizado um estudo clínico duplo-cego. Foram selecionadas 66 crianças com TDAH (de 6 a 12 anos), encaminhadas para clínica educacional e terapêutica psiquiátrica para crianças e adolescentes, com base nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Instrumentos incluindo a Escala de Avaliação do TDAH dos Pais foram usados para avaliar o TDAH em 0, 2, 4 e 8 semanas durante o estudo.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam metilfenidato com ômega-3 e metilfenidato com placebo nos sintomas de TDAH, nem nas subescalas de Desatenção e Hiperatividade/Impulsividade, conforme avaliado pela Escala de Avaliação de TDAH dos Pais.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
New insights into precocious puberty and ADHD: a nationwide cohort study.	Li-Fan, Pai et al 2022.	Estudo coorte.	Este estudo de coorte retrospectivo de base populacional foi conduzido utilizando o Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguros de Saúde	Crianças com TDAH têm um risco maior de puberdade precoce central comparadas ao grupo controle, mas o uso de medicação para TDAH não afeta essa incidência.	Efeitos adversos do tratamento com MPH



			de Taiwan para investigar a associação entre TDAH e a incidência de puberdade precoce central entre 2000-2015. Identificamos indivíduos com TDAH tratados com metilfenidato, atomoxetina ou não. A coorte de controle consistiu de indivíduos sem TDAH. O desfecho foi o diagnóstico central de puberdade precoce.		
Methylphenidate and TBI in ADHD and co-occurring epilepsy and mental disorders: a self-controlled case series study.	Chen, Vincent Chin-Hung et al. 2022	Estudo retrospectivo	Identificamos 90.634 participantes com menos de 18 anos de idade e diagnosticados com TDAH no Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguros de Saúde (NHIRD) de Taiwan de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2013. Modelos de riscos proporcionais de Cox com taxa de risco (HR) e 95% de confiança intervalo foram realizados para comparar os riscos de evento de TCE entre grupos de TDAH apenas e TDAH com outros transtornos mentais concomitantes. Comparações intra-individuais usando um desenho de estudo de série de casos autocontrolado foram realizadas usando modelos de regressão de Poisson condicional com incidência relativa (RR) e IC de	O tratamento com MPH esteve ligado a menor risco de Trauma Cranioencefálico (TCE) em pacientes com TDAH e a associação inversa foi persistente entre aqueles com outras comorbidades transtornos mentais ou epilepsia	Efeitos colaterais do tratamento com MPH



			95% para examinar o efeito do metilfenidato no TCE com ajuste para medicação de psicotrópicos e anticonvulsivantes.		
Gastrointestinal symptoms and sensory abnormalities associated with behavioral problems in children with neurodevelopmental disorders.	Shunya , Kurokawa et al. 2021	Estudo transversal.	Realizamos um estudo transversal de crianças de 6 a 12 anos com diagnóstico de TEA e/ou TDAH em dois hospitais no Japão. Foram coletadas pontuações para a lista de verificação de comportamento aberrante (ABC), quociente do espectro do autismo (AQ) e Conners 3, bem como informações sobre sono e exercícios diários, sintomas gastrointestinais e perfil sensorial curto. Cada fator foi submetido a uma análise de correlação para investigar seu efeito nos escores ABC. Foi realizada análise de regressão linear múltipla stepwise para os fatores com $p < 0,05$. Os dados foram obtidos de 60 pacientes com idade média de 8,3 anos; 21 tinham apenas TEA, 18 tinham apenas TDAH e 21 tinham TEA + TDAH. As análises de correlação identificaram seis fatores associados à gravidade do ABC: (a) uso de metilfenidato, (b) pontuação de hiperatividade de Conners, (c)	Análises de correlação identificaram seis fatores associados à gravidade do comportamento aberrante (ABC), enquanto a regressão múltipla mostrou que sintomas gastrointestinais e anormalidades sensoriais são independentemente associados a essa gravidade.	Efeitos adversos do tratamento com MPH



			pontuação de desatenção de Conners, (d) pontuação de AQ, (e) pontuação de SSP e (f) pontuação de sintomas GI.		
Efficacy and safety of methylphenidate on attention deficit hyperactivity disorder in children with Down syndrome.	M, Roche et al 2021.	Estudo retrospectivo .	Este estudo é uma observação retrospectiva de 21 crianças com SD, acompanhadas no Instituto Jérôme Lejeune entre 2000 e 2018. O diagnóstico de TDAH foi feito utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. A eficácia foi medida como resposta ou não resposta a dois sintomas principais: atenção/concentração e hiperatividade/impulsividade. A segurança foi avaliada pela presença ou ausência de efeitos colaterais.	Dezesseis das 21 crianças (76%) responderam ao metilfenidato; idade e doses diferiram entre grupos; efeitos colaterais comuns.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder.	Joshi, Gagan et al. 2020	Revisão sistemática.	Foi realizada uma pesquisa sistêmica nas bases de dados PubMed, PsychINFO, Embase e Medline de literatura revisada por pares. Foram incluídos na revisão ensaios controlados publicados em inglês com amostras de 10 participantes que examinaram a segurança e a eficácia da medicação anti-TDAH	Metilfenidato e guanfacina têm menor resposta em TDAH com TEA; guanfacina tem melhor resposta para hiperatividade; tolerabilidade variável; instabilidade de humor elevada.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH



			populações de TEA. Os dados foram extraídos sobre variáveis relevantes do desenho do estudo, dados demográficos, psicopatologia associada, dose da medicação, eficácia e tolerabilidade.		
Methylphenidate for attention problems in epilepsy patients: Safety and efficacy.	Leeman - Markowski, Beth A et al. 2021	Revisão de literatura.	Este artigo discute possíveis mecanismos de déficit de atenção no TDAH e na epilepsia. Seguido por uma revisão do MPH e seus efeitos na cognição e qualidade de vida no TDAH, segurança, incluindo risco de convulsão, e eficácia para déficits cognitivos em pacientes com epilepsia com e sem TDAH.	Redução dos sintomas de desatenção correlaciona-se com melhora da qualidade de vida; MPH melhora funções executivas no TDAH, mas doses altas podem causar efeitos colaterais.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
Clinical guidance on pharmacotherapy for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) for people with intellectual disabilities.	Miller, Jonjo et al. 2020	Ensaio clínico.	Este artigo analisa o tratamento farmacológico do TDAH em pessoas com DI usando a orientação PRISMA para revisões de escopo para ajudar a identificar a natureza e a força das evidências.	O estudo mostrou que a farmacoterapia para TDAH em pessoas com deficiência intelectual reduziu sintomas, melhorou o desempenho acadêmico e ocupacional, mas teve efeitos adversos potenciais.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
The effects of methylphenidate on stress fractures in patients' ages 10-29 years: a national database study.	DeFroda, Steven F et al. 2020	Estudo coorte.	Este estudo utilizou o conjunto de dados de seguros da Humana no banco de dados de registros de pacientes PearlDiver (PearlDiver Inc, Fort Wayne, Indiana). Todos os pacientes com idades entre 10 e 29 anos foram incluídos e os	Metilfenidato não aumenta risco de fraturas em jovens de 10 a 29 anos, segundo análise nacional.	Efeitos adversos do tratamento com MPH



			<p>pacientes foram identificados sem TDAH, com TDAH sem MP e com TDAH em MP. Os diagnósticos de TDAH e fratura por estresse foram identificados pelos códigos da Classificação Internacional de Doenças, Décima Revisão. A análise bivariada da ocorrência de fratura por estresse foi realizada por meio da análise do qui-quadrado. A regressão logística multivariada foi utilizada para calcular odds ratio, controlando idade, sexo, raça e Índice de Comorbidade de Charlson (ICC). A análise estatística foi realizada utilizando o software PearlDiver, que roda R, versão 1.1.442. Um valor de α de 0,05 foi definido como nível de significância.</p>		
<p>Outcomes of a 12-week ecologically valid observational study of first treatment with methylphenidate in a representative clinical sample of drug naïve children with ADHD</p>	<p>Kristine Kaalund-Brok et al. 2021</p>	<p>Estudo observacion al..</p>	<p>Este estudo financiado de forma independente tem como objetivo descrever as respostas ao tratamento e seus preditores durante as primeiras 12 semanas de tratamento com MPH usando medições repetidas de sintomas e reações adversas (ARs) ao tratamento em 207 crianças recentemente diagnosticadas com TDAH. As crianças</p>	<p>Os resultados mostram que 81,2% das crianças com TDAH tratadas com metilfenidato melhoraram significativamente após 12 semanas. Cerca de 15,0% não responderam devido a sintomas mais severos pré-tratamento. Reações adversas como redução de apetite e perda de peso foram observadas, porém em proporção controlável, com sintomas semelhantes relatados durante o tratamento.</p>	<p>Eficácia do MPH no tratamento de TDAH</p>



			foram incluídas consecutivamente no Centro de Saúde Mental Infantil e Adolescente, Serviços de Saúde Mental, Região da Capital da Dinamarca. As crianças (idade média, 9,6 anos [variação de 7 a 12], 75,4% do sexo masculino) foram tituladas com MPH, com base em avaliações semanais de sintomas (escores da escala de classificação de TDAH de 18 itens, TDAH-RS-C) e ARs.		
Is S100B Involved in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)? Comparisons with Controls and Changes Following a Triple Therapy Containing Methylphenidate, Melatonin and ω -3 PUFAs	Ouah-Moran, Miriam et al. 2023	Ensaio clínico.	Projetamos um ensaio clínico aberto, de centro único e com duração de dois anos em crianças e adolescentes com TDAH. Foram recrutadas 62 crianças com TDAH sem medicação prévia (TDAH-G) e 65 controles saudáveis (GC). O S100B sérico foi medido no início do estudo (T0) no TDAH-G/CG, e três (T3) e seis meses (T6) após o início do TT no TDAH-G, juntamente com os escores de atenção.	No TDAH-G, foram observados valores significativamente mais elevados de S100B para comparações entre T0-T3 e entre T0-T6, acompanhados por uma melhoria significativa nos escores de atenção para as mesmas comparações no tempo.	Efeitos adversos do tratamento com MPH
Selective Effects of Methylphenidate on Attention and Inhibition in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From	Maeder, Johann et al. 2022	Ensaio clínico.	Vinte e três participantes com SD 22q11 e dificuldades de atenção, com idades entre 8 e 24 anos, participaram de um ensaio clínico com o objetivo de	Replicamos a segurança e, embora muito frequentes, os efeitos colaterais foram de intensidade leve e comparáveis aos achados anteriores.	Efeitos adversos do tratamento com MPH

a Clinical Trial			especificar os efeitos do MPH nos sintomas clínicos, na cognição e no comportamento da vida diária. Os efeitos do tratamento foram comparados com/sem medicação em um desenho intra-sujeito. O ensaio incluiu participantes ingênuos à molécula e usuários crônicos.		
Assessment of the lamina cribrosa in attention-deficit hyperactivity disorder	Akkaya, Serkan et al. 2021	Ensaio clínico.	Cinquenta e cinco crianças com TDAH (9,23 ± 1,92 anos, média ± desvio padrão), 41 crianças com TDAH que receberam MPH (9,24 ± 1,84 anos) e 86 controles saudáveis (9,95 ± 2,16 anos) foram recrutados para o estudo. Todos os indivíduos foram submetidos a um exame oftalmológico completo e a tomografia de coerência óptica (OCT) foi utilizada para avaliar LCT e LCD. A gravidade dos sintomas de TDAH foi avaliada usando medidas relatadas pelos pais, incluindo a Escala de Avaliação dos Pais de Conners Revisada: Formulário Abreviado (CPRS-R: S) e o Questionário de Pontos Fortes e Dificuldades: Formulário dos Pais (SDQ: P).	Foi demonstrado que o LCT aumentou significativamente em indivíduos com TDAH que receberam MPH em comparação com os controles. Dessa forma pode ser usada de maneira protetiva em pacientes com TDAH e glaucoma	Efeitos colaterais do tratamento com MPH
Does	Bingöl-	Estudo	Neste estudo	Pacientes com TDAH	Efeitos adversos



<p>methylphenidate treatment affect functional and structural ocular parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder? - A prospective, one year follow-up study</p>	<p>Kızıltunç, Pınar et al. 2022</p>	<p>prospectivo.</p>	<p>prospectivo foram avaliadas crianças com TDAH. Todos os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico detalhado antes do tratamento com metilfenidato. Todos os pacientes foram examinados no 3º, 6º, 9º e 12º meses de tratamento com metilfenidato. Acuidades visuais, visão de cores, diâmetros pupilares, retinoscopia estática, dinâmica e cicloplégica, pressão intraocular (PIO), profundidade da câmara anterior (DCA), comprimento axial (AL) foram avaliados e registrados.</p>	<p>podem ter deficiência na visão de azul; tratamento com metilfenidato afeta acomodação ocular.</p>	<p>do tratamento com MPH</p>
<p>Current use of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications and clinical characteristics of child and adolescent psychiatric outpatients prescribed multiple ADHD medications in Japan</p>	<p>Sasaki, Yoshinori et al. 2021</p>	<p>Ensaio clínico.</p>	<p>Os participantes do estudo foram aqueles que visitaram o Departamento de Psiquiatria Infantil e Adolescente do Hospital Kohnodai entre abril de 2015 e março de 2020. Investigamos pacientes que receberam sistema de administração oral de liberação controlada osmótica metilfenidato, atomoxetina ou guanfacina. Um desenho retrospectivo de caso-controle foi utilizado para avaliar as características de pacientes que receberam</p>	<p>Crianças com sintomas graves de TDAH, características autistas ou tendência à violência entre pais e filhos tinham maior probabilidade de terem recebido prescrição de três medicamentos durante o tratamento</p>	<p>Eficácia do MPH no tratamento de TDAH</p>



			<p>múltiplos medicamentos para TDAH. Os pacientes que receberam três medicamentos para TDAH foram definidos como grupo de caso. Pacientes pareados por sexo e idade, amostrados aleatoriamente e com diagnóstico de TDAH foram definidos como grupo controle. Comparamos dados de violência entre pais e filhos, comportamento anti-social, tentativa de suicídio ou automutilação, histórico de abuso, recusa em frequentar a escola e duas escalas de avaliação psicológica (Escala de Avaliação de TDAH e Escala de Comportamento Autista de Tóquio).</p>		
<p>Early sleep deprivation and attention-deficit/hyperactivity disorder</p>	<p>Tso, Winnie et al. 2019</p>	<p>Estudo coorte.</p>	<p>Uma amostra representativa da população de 514 crianças pré-escolares chinesas foi recrutada quando estavam no jardim de infância (K3). Os pais relataram sua situação socioeconômica e a duração do sono dos filhos. A coorte foi reavaliada 3 anos depois, quando as crianças estavam na 3ª série (P3). Os pais relataram os padrões de sono das crianças e os sintomas de TDAH. Informações sobre</p>	<p>A privação de sono na primeira infância está associada a um maior risco de TDAH na segunda infância. A droga Metilfenidato pode acarretar a diminuição do tempo de sono.</p>	<p>Efeitos adversos do tratamento com MPH</p>

			diagnóstico de AOS e uso de metilfenidato foram obtidas de prontuários de saúde.		
Stimulant induced Dermatologica l and Vascular Complications in patients with ADHD: A literature review	Arain, F. et al. 2022	Revisão sistemática.	A revisão foi realizada para sintetizar a incidência de PR na população com TDAH tratada com estimulantes e qualquer relação causal entre PR e uso de estimulantes. PubMed, Psych-Info e Google Scholar foram pesquisados usando estas palavras-chave: mudança de pele, Raynaud, estimulantes e metilfenidato. Todos os tipos de estudo relevantes foram incluídos. Os resultados foram sintetizados narrativamente.	Foram identificados seis casos de RP em adolescentes tratados com metilfenidato ou dextroanfetamina, com sintomas como dedos frios, alterações de cor e ulceração. Estudo caso-controle (n=64) mostrou associação significativa ($\chi^2 = 5$, $p=0,01$) entre RP e uso de estimulantes.	Efeitos adversos do tratamento com MPH
Genetic, Clinical, and Sociodemographic Factors Associated With Stimulant Treatment Outcomes in ADHD	Brikell, Isabell et al. 2021	Estudo retrospectivo	Os autores obtiveram dados genéticos e de registro nacional de 9.133 indivíduos com TDAH da amostra iPSYCH2012 dinamarquesa e definiram o início, a descontinuação e a mudança de tratamento com estimulantes. Para cada resultado do tratamento estimulante, eles examinaram associações com escores de risco poligênico (PRSs) para transtornos psiquiátricos e fatores clínicos e sociodemográficos	Oitenta e um por cento iniciaram tratamento com Metilfenidato; 45% descontinuaram e 15% mudaram para não estimulantes em 2 anos; Transtorno bipolar e esquizofrenia associados à descontinuação.	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH



			usando análises de sobrevivência, e conduziram estudos de associação genômica ampla (GWASs) e estimaram a herdabilidade do polimorfismo de nucleotídeo único (h ² SNP).		
Deficient Emotional Self-Regulation and Sleep Problems in ADHD with and without Pharmacological Treatment	Sanabra, Miriam et al. 2022	Estudo retrospectivo	Os sujeitos foram um total de 327 crianças e adolescentes. Dois grupos com diagnóstico de TDAH: 108 sem medicação prévia e 80 em tratamento farmacológico; e um grupo com 136 indivíduos saudáveis. A DESR foi definida por meio das escalas de ansiedade/depressão, problemas de atenção e comportamentos agressivos (AAA) do Child Behavior Checklist (CBCL), e do sono pela Escala de Distúrbios do Sono para Crianças.	Nossos resultados sugerem que crianças e adolescentes com TDAH apresenta níveis mais elevados de DESR do que controles saudáveis. Além disso, aqueles indivíduos com TDAH sem tratamento farmacológico experimentam mais DESR do que aqueles com tratamento farmacológico	Eficácia do MPH no tratamento de TDAH
Dose Adjustment of Stimulants for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Retrospective Chart Review of the Impact of Exceeding Recommended Doses	Ross, Lindsey et al. 2020	Estudo coorte.	Crianças tratadas por um pediatra (AP) no oeste de Sydney, Austrália, com estimulantes de HD (n = 52) foram identificadas por meio de um banco de dados eletrônico; os controles com estimulante RD (n = 118) foram pareados por data de prescrição com a primeira prescrição de HD dos casos. HD foi definida como metilfenidato	O grupo HD apresentou maior atenuação do crescimento, sem outras complicações graves relatadas além dessa observação significativa.	Efeitos adversos do tratamento com MPH



			<p>> 2 mg/kg/dia ou > 108 mg/dia; dexanfetamina > 1 mg/kg/dia ou > 50 mg/dia; lisdexanfetamina > 70 mg/dia. Em todas as crianças, a dose foi ajustada ao longo do tempo para otimizar a resposta clínica. As características clínicas, medidas antropométricas, efeitos colaterais relatados e motivos para alterações de dose foram extraídos dos prontuários clínicos por LR, VS e CS. As coortes HD e RD foram comparadas usando qui-quadrado para dados categóricos e testes t para dados contínuos.</p>		
--	--	--	---	--	--

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

Após uma análise meticulosa dos estudos selecionados, fica claro que existe uma conexão entre a administração de metilfenidato (MPH) e os efeitos adversos associados a esse tratamento para o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). No entanto, os achados não se limitaram apenas a essa observação específica. Considerando a importância de reconhecer a eficácia do metilfenidato no manejo do TDAH, bem como comparar diferentes abordagens terapêuticas e examinar os potenciais efeitos colaterais decorrentes do uso deste medicamento.

Efeitos Adversos do Tratamento com MPH

A administração de MPH está associada a diversos efeitos adversos que demandam atenção clínica. Entre eles, destacam-se a diminuição do apetite, insônia, sintomas depressivos, irritabilidade e retraimento social (Tsuji, Noa et al. 2021). Esses sintomas ressaltam a necessidade de um monitoramento cuidadoso dos pacientes e a implementação de estratégias de manejo adequadas para mitigar tais efeitos.

Um estudo recente observou que pacientes sob tratamento com MPH apresentaram uma significativa diminuição no tempo de ruptura do filme lacrimal e

alterações na estrutura do olho, como altura e área do menisco lacrimal, comparados a um grupo não tratado (Aydemir, Emre et al. 2022). Isso sugere um impacto direto do medicamento na função lacrimal.

Além disso, estudos indicam que o tratamento com MPH pode afetar a percepção da cor azul e outras funções visuais, potencialmente relacionadas à modulação dos níveis de dopamina na retina (Bingöl-Kızıltunç, Pınar et al. 2022). Essas descobertas sublinham a importância de avaliar os efeitos do tratamento farmacológico na função visual dos pacientes com TDAH.

Impacto do MPH em Comorbidades e Outros Contextos

Estudos mostraram que crianças com TDAH tratadas com medicamentos estimulantes têm maior probabilidade de desenvolver puberdade precoce central, embora o uso específico de medicamentos para TDAH não pareça ser um fator determinante nesse aumento (Li-Fan, Pai et al. 2022). Essa observação destaca a complexidade das interações entre tratamentos para TDAH e o desenvolvimento hormonal, exigindo investigações adicionais.

Um fenômeno dermatológico conhecido como Fenômeno de Raynaud foi observado em adolescentes após o uso de metilfenidato ou dextroanfetamina, evidenciando a importância do monitoramento clínico cuidadoso (Arain, F. et al. 2022). Esses casos ressaltam a necessidade de vigilância atenta durante o tratamento farmacológico de TDAH.

Eficácia do MPH no Tratamento do TDAH

Em termos de eficácia terapêutica, estudos mostraram que uma significativa proporção de crianças com TDAH experimenta melhora dos sintomas com o uso de MPH. Por exemplo, um estudo observacional relatou que 81,2% das crianças tratadas alcançaram normalização ou melhora dos sintomas após 12 semanas de tratamento (Kristine Kaalund-Brok et al. 2021). No entanto, algumas crianças com sintomas mais graves podem não responder adequadamente ao MPH isoladamente, sendo necessária a combinação com outras terapias (Sasaki Yoshinori et al. 2021).

Comparação com Outros Modelos de Tratamento

O uso de diferentes formulações de MPH, como de ação curta e longa, tem sido comparado quanto à eficácia e segurança no tratamento do TDAH. Um ensaio clínico randomizado destacou que o MPH de curta ação pode ser mais eficaz na redução de comportamentos disruptivos em comparação ao MPH de longa ação, embora ambos apresentem desafios relacionados a efeitos adversos (Karahmadi, Mojgan, et al. 2020).



Considerações Finais

Em conclusão, o tratamento com metilfenidato para o TDAH demonstra uma série de benefícios terapêuticos significativos, mas também está associado a uma variedade de efeitos adversos que precisam ser geridos adequadamente. A eficácia do MPH varia de acordo com a formulação, dose e características individuais dos pacientes, sublinhando a importância de uma abordagem personalizada no manejo clínico do TDAH. Mais pesquisas são necessárias para aprofundar nossa compreensão dos mecanismos de ação do MPH e suas implicações a longo prazo, especialmente em populações comórbidas e em diferentes contextos clínicos.

Ademais, os artigos revisados possuem vieses e limitações de estudo similares. Os maiores vieses foram o pequeno espaço amostral e o acompanhamento a curto prazo feito pelos estudos, o que pode ter ocasionado mudança nos resultados. Outras limitações foram problemas na cooperação na participação de estudos observacionais, vieses de financiamento e randomização de ensaios clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências relacionadas à terapia medicamentosa com Metilfenidato em crianças com TDAH demonstram boas respostas no perfil cognitivo e de atenção, inclusive em pacientes com TEA concomitante, além de apontar melhorias no quesito da autorregulação emocional. O MPH pode até, possivelmente, servir de fator protetor a problemas oculares encontrados em pacientes pediátricos com o transtorno. Entretanto, há uma vasta gama de efeitos adversos que necessitam ser levados em consideração a partir da clínica apresentada pelo paciente e de sua individualidade, tendo em vista incluir o próprio paciente na tomada da decisão e facilitar o acompanhamento para uma intervenção segura. Isso porque, altas doses do medicamento estiveram associadas ao aumento desses sintomas não desejados, os quais podem inclusive levar à diminuição da adesão ao tratamento e agravamento de certas queixas secundárias ao TDAH.

Além disso, faz-se necessária a elaboração de mais estudos experimentais com um melhor delineamento, voltado às diversas particularidades do desenvolvimento infantil, com eliminação de possíveis fatores de confusão, como a heterogeneidade socioeconômica dos grupos, por exemplo. Devem visar também a avaliação das posologias mais indicadas para cada caso, explanando não apenas sobre os mecanismos envolvidos mas também sobre os reais desfechos do uso de MPH nessa faixa etária e suas possíveis interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS



Ornoy A, Koren G. The Effects of Drugs used for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) on Pregnancy Outcome and Breast-feeding: A Critical Review. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(11):1794-1804. doi: 10.2174/1570159X18666201127164000. PMID: 33245274; PMCID: PMC9185785.

Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* 2020 Oct;51(5):315-335. doi: 10.1055/s-0040-1701658. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32559806; PMCID: PMC7508636.

Leffa DT, Caye A, Rohde LA. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;57:1-18. doi: 10.1007/7854_2022_329. PMID: 35397064.

Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022 Feb;230:107940. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107940. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34174276.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. *Research in Nursing & Health*, v. 10, n. 1, p. 1–11, fev. 1987

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da ; CARVALHO, Rachel de. Integrative Review: What Is It? How to Do It? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>>.

TSUJII, N. et al. Efficacy and Safety of Medication for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents with Common Comorbidities: A Systematic Review. **Neurology and Therapy**, v. 10, n. 2, p. 499–522, 4 jun. 2021.

ROSENAU, P. T. et al. Withdrawing methylphenidate in relation to serum levels of ferritin and zinc in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 152, p. 31–37, 1 ago. 2022.

LILJA, M. M. et al. The effect of autistic traits on response to and side-effects of pharmacological ADHD treatment in children with ADHD: results from a prospective clinical cohort. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 14, n. 1, p. 17, 6 mar. 2022.

KARAHMADI, M.; SAADATMAND, S.; TARAHI, M. J. Investigation of Efficacy of Short-Acting Methylphenidate (Ritalin) and Long-Acting (Matoride) on Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Aged 6–18 Years: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. **Advanced Biomedical Research**, v. 9, n. 1, 29 maio 2020.

EATON, C. et al. Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2022, n. 7, 13 jul. 2022.



AYDEMIR, E.; AYDEMIR, G. A.; KALINLI, M. Evaluation of ocular surface in children with attention deficit hyperactivity disorder with respect to methylphenidate treatment. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 23 set. 2022.

MOHAMMADZADEH, S. et al. Effect of omega-3 plus methylphenidate as an alternative therapy to reduce attention deficit-hyperactivity disorder in children. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 9, p. 360–366, 1 set. 2019.

PAI, L.-F. et al. New insights into precocious puberty and ADHD: a nationwide cohort study. **Pediatr Res**, p. 1787–1794, dez. 2022.

CHEN, V. C.-H. et al. Methylphenidate and TBI in ADHD and co-occurring epilepsy and mental disorders: a self-controlled case series study. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, p. 361–368, fev. 2022.

KUROKAWA, S. et al. Gastrointestinal symptoms and sensory abnormalities associated with behavioral problems in children with neurodevelopmental disorders. **Autism Res**, p. 1996–2001, set. 2021.

ROCHE, M. et al. Efficacy and safety of methylphenidate on attention deficit hyperactivity disorder in children with Down syndrome. **J Intellect Disabil Res**, p. 795–800, 2021.

JOSHI, G.; WILENS, T. E. Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Individuals with Autism Spectrum Disorder. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, p. 449–468, 2022.

LEEMAN-MARKOWSKI, B. A. et al. Methylphenidate for attention problems in epilepsy patients: Safety and efficacy. **Epilepsy Behav**, p. 107627–107627, 2021.

MILLER, J.; PERERA, B.; SHANKAR, R. Clinical guidance on pharmacotherapy for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) for people with intellectual disability. **Expert Opin Pharmacother**, p. 1897–1913, 2020.

DEFRODA, S. F. et al. The effects of methylphenidate on stress fractures in patients' ages 10-29: a national database study. **Phys Sportsmed**, p. 412–416, 2020.

KAALUND-BROK, K. et al. Outcomes of a 12-week ecologically valid observational study of first treatment with methylphenidate in a representative clinical sample of drug naïve children with ADHD. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0253727, 21 out. 2021.

OUADIH-MORAN, M. et al. Is S100B Involved in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)? Comparisons with Controls and Changes Following a Triple Therapy Containing Methylphenidate, Melatonin and ω -3 PUFAs. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 712–712, 31 jan. 2023.

MAEDER, J. et al. Selective Effects of Methylphenidate on Attention and Inhibition in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From a Clinical Trial. **The**



International Journal of Neuropsychopharmacology, v. 25, n. 3, p. 215–225, 17 mar. 2022.

AKKAYA, S. et al. Assessment of the lamina cribrosa in attention-deficit hyperactivity disorder. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 12, p. 3607, 1 dez. 2021.

BINGÖL-KIZILTUNÇ, P.; YÜRÜMEZ, E.; ATILLA, H. Does methylphenidate treatment affect functional and structural ocular parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder? - A prospective, one year follow-up study. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 70, n. 5, p. 1664–1668, 1 maio 2022.

SASAKI, Y. et al. Current use of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications and clinical characteristics of child and adolescent psychiatric outpatients prescribed multiple ADHD medications in Japan. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0252420, 3 jun. 2021.

TSO, W. et al. Early sleep deprivation and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatric Research**, v. 85, n. 4, p. 449–455, 1 mar. 2019.

ARAIN, F. et al. Stimulant induced Dermatological and Vascular Complications in patients with ADHD: A literature review. **European Psychiatry**, v. 65, n. S1, p. S420–S420, 1 jun. 2022.

BRIKELL, I. et al. Genetic, Clinical, and Sociodemographic Factors Associated With Stimulant Treatment Outcomes in ADHD. **American Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 9, p. appi.ajp.2020.2, 22 jun. 2021.

SANABRA, M. et al. Deficient Emotional Self-Regulation and Sleep Problems in ADHD with and without Pharmacological Treatment. **Journal of Attention Disorders**, p. 108705472098624, 20 jan. 2021.

ROSS, L. et al. Dose Adjustment of Stimulants for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Retrospective Chart Review of the Impact of Exceeding Recommended Doses. **CNS Drugs**, v. 34, n. 6, p. 643–649, 16 abr. 2020.