

SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO

Marcos Paulo Rocha Oliveira¹

Sergio Victor Silva Pereira²

Marcelo da Silva Nery³

Vanessa Rodrigues Guedes⁴

Ingrid Borges Siqueira⁵

Farmácia



RESUMO

O transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado como um transtorno neurobiológico, possuindo uma combinação clássica de sintomas persistentes de desatenção, hiperatividade/impulsividade em diversos graus. Atualmente, são utilizados o metilfenidato ou a lisdexanfetamina para melhoria dos sintomas do transtorno. O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento na literatura sobre as propriedades químicas e farmacológicas dos medicamentos já citados anteriormente, avaliando seus riscos e eficácia no tratamento do TDAH. Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo e documental, a partir de base de dados, *ScienceDirect*, *Scielo* e *Google Acadêmico*, incluindo 30 artigos em português ou inglês, entre os anos de 2014 e 2022, tendo como norte os descritores segundo o DeCS: Metilfenidato, Lisdexanfetamina, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, Risco à Saúde e Farmacoterapia. Os resultados indicam que ambos os medicamentos são eficazes e seguros. Apesar de possuírem alguns efeitos colaterais, estes efeitos conseguem ser bem toleráveis. Os estudos sobre o metilfenidato foi capaz de evidenciar uma redução nos sintomas de TDAH, psicose, ideação suicida e um baixo aumento cardiovascular. Já nos estudos sobre a lisdexanfetamina, o medicamento mostrou ser um valioso agente terapêutico e superior ao metilfenidato, não apresentando problemas de segurança relevantes. Conclui-se então que tanto o metilfenidato como a lisdexanfetamina são ótimas escolhas para o tratamento do TDAH. Entretanto, diferem entre si na intensidade do efeito terapêutico, o que acaba se tornando um ponto chave na hora da escolha do medicamento, uma vez que existem diversos graus de TDAH.

PALAVRAS-CHAVE

Metilfenidato. Lisdexanfetamina. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. Farmacoterapia. Segurança ao Paciente.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized as a neurobiological disorder, with a classic combination of persistent symptoms of inattention, hyperactivity/impulsivity in varying degrees. Currently, methylphenidate or lisdexamfetamine are used to improve the symptoms of the disorder. The present study aimed to carry out a survey in the literature on the chemical and pharmacological properties of the previously mentioned drugs, evaluating their risks and effectiveness in the treatment of ADHD. This is a bibliographic review, of a descriptive and documental nature, based on a database, ScienceDirect, Scielo and Google Scholar, including 30 articles in Portuguese or English, between the years 2014 and 2022, based on the descriptors according to the DeCS: Methylphenidate, Lisdexamfetamine, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Health Risk and Pharmacotherapy. The results indicate that both drugs are effective and safe. Despite having some side effects, these effects can be quite tolerable. Studies on methylphenidate were able to show a reduction in symptoms of ADHD, psychosis, suicidal ideation and a low cardiovascular increase. In studies on lisdexamfetamine, the drug proved to be a valuable therapeutic agent and superior to methylphenidate, not presenting relevant safety problems. It is therefore concluded that both methylphenidate and lisdexamfetamine are excellent choices for the treatment of ADHD. However, they differ from each other in the intensity of the therapeutic effect, which ends up becoming a key point when choosing the medicine, since there are different degrees of ADHD.

KEYWORDS

Methylphenidate. Lisdexamfetamine. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Drug Therapy. Patient Safety

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurobiológico crônico ocorrido por causas genéticas que tem como consequências a falta de atenção e hiperatividade nas pessoas acometidas pelo transtorno (OLIVEIRA; MORAES, 2018).

O TDAH é caracterizado pela combinação clássica de sintomas persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade em diversos graus, que aparecem em di-

ferentes ambientes e podem ser divididos em três subtipos: principalmente desaten-to, hiperativo impulsivo e tipo misto (GONÇALVES *et al.*, 2021).

Esta doença, é pertencente ao grupo de transtornos caracterizados, por início precoce, durante os cinco primeiros anos de vida, apresentando falta de perseverança e interesse nas atividades, que exigem uma demanda cognitiva, além de pular uma atividade a outra sem terminar nenhuma, associadas a um comportamento global desorganizado, descoordenado e excessivo (MAIA; CONFORTIN, 2015).

Atualmente, um dos tratamentos mais utilizado para esse transtorno é o medica-mento cloridrato de metilfenidato, um psicoestimulante que está disponível legalmente sob apresentação de prescrição médica. Ele é comumente utilizado para tratar crianças e adultos. Tem o objetivo de melhorar o desempenho acadêmico, pois aumenta a cog-nição, melhora a concentração e auxilia na redução da fadiga (SOUZA; MORATO, 2021).

O uso do dimesilato de lisdexanfetamina tem se mostrado eficaz no tratamento do TDAH, controlando transmissões neurais a níveis pré e pós-sinápticos, resultando em uma melhora significativa no déficit de atenção e funcionamento cognitivo, bem como uma redução da hiperatividade dos pacientes afetados pelo transtorno. Sua indicação para crianças a partir de 6 anos quando o tratamento com metilfenidato não tem boa resposta e, é indicado para pacientes adultos como primeira linha de uso (QUINTERO *et al.*, 2022). Os medicamentos são muito eficazes e têm excelentes resultados combinados com a psicoterapia (PINHEIRO *et al.*, 2020).

É de importância, tendo em vista a alta taxa de pessoas que são portadoras de TDAH e que utilizam medicamentos para tratá-lo, que esse assunto seja abordado, para que possa contribuir positivamente, reduzindo as taxas de má administração, e, conseqüentemente, melhorando a farmacoterapia (MELO *et al.* 2022). Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento na literatura apresentando as pro-priedades químicas e farmacológicas do metilfenidato e da lisdexanfetamina, assim como, comparar a eficácia e os riscos das duas no tratamento do TDAH.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter descritivo e documental, na qual, ilustra os pensamentos obtidos por meio da análise dos resultados dos artigos averiguados, seguindo as etapas da elaboração da pergunta norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos; discussão dos resultados e apresentação da revisão (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Para a investigação bibliográfica foram lidos cerca de 63 artigos científicos e utilizados 30, pesquisados nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *ScienceDirect* e *Google Acadêmico*. A alternativa em usar como suporte os dados NCBI – Scielo e o *ScienceDirect*, ocorreu devido à facilidade em realizar uma pesquisa mais eficaz, atualizada, fundamentada e segura.

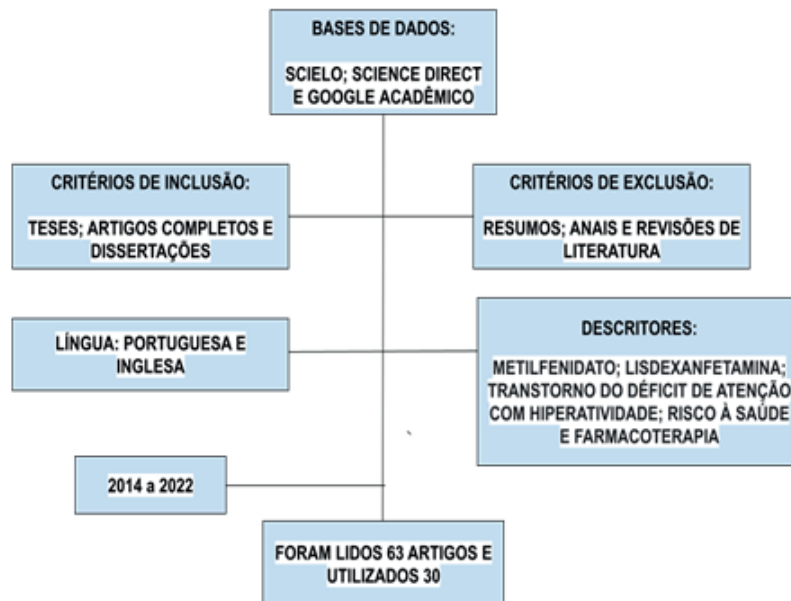
Os descritores foram definidos através do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português: Metilfenidato, Lisdexanfetamina Transtorno do Déficit de Aten-

ção e Hiperatividade, Risco à Saúde, Farmacoterapia; em inglês: *Methylphenidate, lisdexamfetamine, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Health Risk, Drug Therapy*. Foram utilizadas também monografias, dissertações e teses incluídas nos bancos de pesquisa de instituições renomadas, relacionados à temática desenvolvida neste artigo.

As perguntas norteadoras deste estudo foram: “Qual o mecanismo de ação do metilfenidato e da lisdexanfetamina no tratamento do TDAH? Quais os riscos associados ao uso contínuo do metilfenidato e da lisdexanfetamina?”

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que respeitavam as características a saber: artigos completos, teses e dissertações, em língua inglesa, portuguesa, publicados no período de 2014 a 2022 e citações relevantes de períodos anteriores, além de legislações e resoluções. Como critérios de exclusão: anais, resumos, estudos de revisão (ESQUEMA 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma referente a seleção das publicações



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um distúrbio comportamental definido por uma falta de atenção e/ou hiperatividade-impulsividade (MEERBEK *et al.*, 2017). Esse transtorno neurobiológico é considerado um problema de saúde mental de alto impacto social (BARRIOS *et al.*, 2016).

A doença está relacionada a uma disfunção neuroquímica no cérebro, e não se sabe ao certo os mecanismos fisiopatológicos, mas, estudos identificaram uma redução de algumas áreas, como córtex frontal, cerebelo e estruturas subcorticais. Também foi evidenciado uma desregulação na produção dos neurotransmissores, dopamina e noradrenalina. No momento sabe-se que o TDAH tem uma clara atribuição genética (PASSOS, 2022).

O desequilíbrio na via dopaminérgica mesocortical está relacionada com déficits cognitivos, enquanto a hipoatividade dopaminérgica na via mesolímbica é considerada responsável por déficits motivacionais observados em pacientes com TDAH. A via mesolímbica também é muito importante com relação ao circuito de recompensa que se apresenta prejudicado no transtorno (SILVEIRA; RODRIGUES, 2021).

O TDAH é um dos transtornos mais comumente diagnosticados em crianças; porém, não há consenso em relação à sua prevalência. Enquanto alguns estudos defendem a estimativa de 3% a 7%, outros indicam perto dos 10% (DAMASCENO *et al.*, 2022).

A etiologia do TDAH implica na relação mútua de fatores genéticos e ambientais, sendo uma desordem heterogênea. Foi evidenciada uma grande herdabilidade da doença, e que fatores perinatais, como, baixo peso, prematuridade, hipóxia, abuso de substâncias durante a gravidez, e, psicossociais, como, pobreza, abuso e estresse influenciam no neurodesenvolvimento infantil, contribuindo assim, para o surgimento da patologia (JUESAS *et al.*, 2017).

Além disso, esse transtorno pode estar associado com outras patologias neurológicas tanto em crianças como em adultos. Já que estudos de comorbidade revelaram taxas elevadas de ocorrência do TDAH com outros transtornos psiquiátricos, como os transtornos do humor, transtorno de ansiedade e os transtornos disruptivos do comportamento (PEREIRA *et al.*, 2017).

3.1.1 Tipos de TDAH

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) divide o TDAH em três diferentes tipos. O tipo desatento, é definido como: não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas; dificuldade de manter a atenção. Enquanto o predominantemente hiperativo/impulsivo se define como: agitação; remexer as mãos ou os pés; responder antecipadamente; interromper ou se intrometer nas conversas etc. Já o tipo misto caracteriza-se pela combinação dos dois tipos anteriores (SCHICOTTI *et al.*, 2016).

Para o DSM-5, o predominantemente desatento possui pelo menos 6 sintomas relacionados à desatenção, o predominantemente hiperativo-impulsivo possui pelo menos 6 sintomas relacionadas à hiperatividade/impulsividade, enquanto o tipo misto possui pelo menos 6 sintomas, tanto de desatenção, como de hiperatividade/impulsividade. Todos esses critérios devem ser avaliados por, pelo menos, 6 meses (CRUZ *et al.*, 2021).

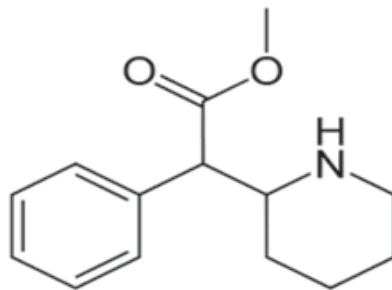
As escolhas terapêuticas são destinadas para todos os sintomas comuns e característicos do transtorno, independentemente do tipo e do grau do TDAH em cada indivíduo,

ambos são eficazes, sendo o cloridrato de metilfenidato o medicamento de primeira escolha para crianças a partir de 6 anos e adultos. Quando não há uma resposta adequada, o dimesilato de lisdexanfetamina é indicado, por possuir um melhor efeito terapêutico, além de ser um pró-fármaco e possuir menos efeitos colaterais (CERQUEIRA *et al.*, 2021).

3.2 METILFENIDATO

O metilfenidato (MPH) (Ritalina®) é um éster metílico do ácido acético α -fenil-2-piperidina. Na sua estrutura química, apresenta um grupo fenetilamina (farmacóforo), que é responsável por se ligar aos transportadores de dopamina e noradrenalina (FIGURA 1). O cloridrato de metilfenidato é o sal utilizado em todas as formulações comercializadas de metilfenidato. A sua forma molecular têm maior solubilidade aquosa e estabilidade oxidativa que o composto isômero *trans*-2-fenilpiperidina (TANOEIRO, 2020).

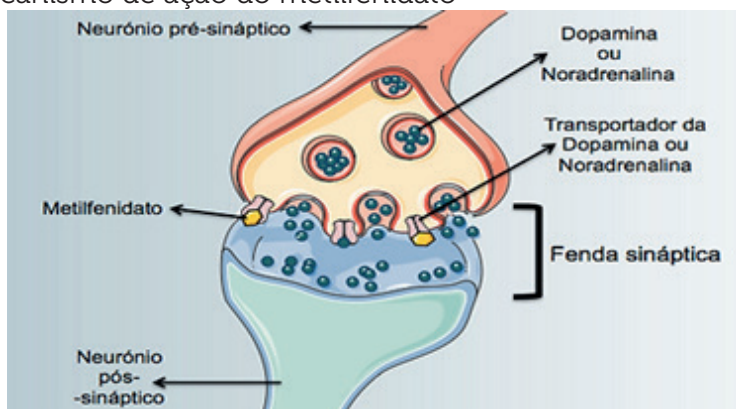
Figura 1 – Estrutura química



Fonte: Costa (2016).

Esse medicamento age no sistema nervoso central inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina. Neste caso, o fármaco impede o transporte dessas catecolaminas de volta para terminações nervosas (FIGURA 2). Assim, os neurotransmissores permanecem ativos por mais tempo na fenda sináptica dando ao indivíduo um aumento da concentração, motivação, coordenação motora e excitação física e mental (ANDRADE *et al.*, 2018).

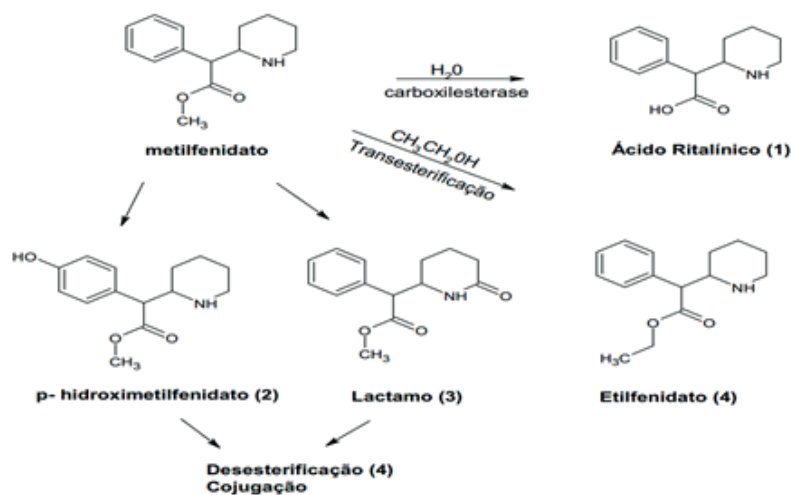
Figura 2 – Mecanismo de ação do metilfenidato



Fonte: Costa (2016).

Sabe-se que o enantiômero D seria o principal isômero responsável pelo efeito farmacológico, possuindo uma biodisponibilidade de cerca de 30% (FINTA *et al.*, 2021). O fármaco é administrado por via oral, é rapidamente absorvido no intestino, atingindo o pico plasmático em cerca de 1 a 2 horas após a administração. É metabolizado no fígado por desesterificação em cerca de 80% através da carboxilesterase (CES1A1), e convertido em ácido ritalínico (ácido alfa-fenil-2-piperidino acético), um metabólito inativo, com excreção pela urina e fezes (FIGURA 3). O que torna o enantiômero D mais biodisponível que o enantiômero L é o fato de que a CES1A1 possui menor afinidade com D, conseqüentemente, o enantiômero D será menos metabolizado pela enzima e ficará mais biodisponível para a ação farmacológica (COSTA, 2016).

Figura 3 – Metabolização do metilfenidato

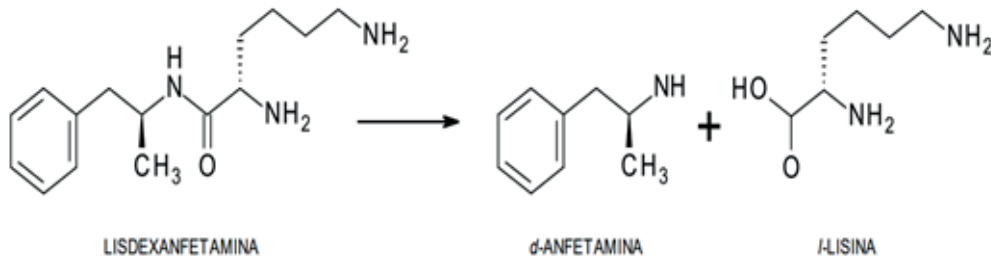


Fonte: Costa (2016).

Geralmente, o tratamento é iniciado com formulações de liberação imediata para titular a dose. Dessa forma, garante-se o efeito desejado e evita-se a possibilidade de toxicidade. Após a determinação da dose, pode ser realizada a troca por uma medicação de longa duração que possibilita apenas uma única administração no dia, melhorando a adesão do paciente ao tratamento e diminuindo as flutuações na concentração plasmática (SILVA, 2020).

3.3 LISDEXANFETAMINA

A lisdexanfetamina (LDX) (Venvanse®) é um pró-fármaco, derivado da anfetamina, compreendendo um aminoácido, L-lisina, ligado covalentemente à D-anfetamina. É uma molécula farmacologicamente inativa, que após sofrer hidrólise é convertida em L-lisina, um aminoácido, e D-anfetamina, o grupo responsável pela atividade terapêutica (FIGURA 4) (WARD; CITROME, 2018).

Figura 4 – Estrutura Química e hidrólise

Fonte: Pennick e Michael (2010).

Assim como as demais drogas derivadas da anfetamina, ela possui o mecanismo de ação similar, ocorre pela liberação de catecolaminas e a inibição da recaptação. Ela atua na liberação de norepinefrina e dopamina, e na inibição da monoamina oxigenase e dos transportadores de norepinefrina, assim, estimulando o Sistema Nervoso Central (SNC) (OKAMURA, 2019).

Logo após sua administração oral, a absorção ocorre no lúmen do trato gastrointestinal por meio de carreadores, um transporte mediado e presente no intestino delgado, com sua propriedade físico-química de alta solubilidade aquosa e baixa lipofilia, que prevê baixa difusão passiva através da membrana, onde libera o aminoácido essencial Lisina em sua constituição onde será transportado, principalmente a *Peptide transporter 1* (PEPT1) que não é afetado por ingestão de alimentos (COMIRAN, 2016).

A lisdexanfetamina não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450, portanto, tem um menor potencial para interações com outros medicamentos, não é afetado por variações na absorção associadas ao pH gástrico, também não possui uma interação com alimentos, entretanto, pode prolongar em até uma hora o tempo para que se obtenha níveis plasmáticos máximos (NAJIB *et al.*, 2020).

3.4 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DO METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA

O metilfenidato é, geralmente, eficaz e bem tolerado pelos pacientes, além de, na grande maioria das vezes, ser recomendado como medicamento de primeira escolha para tratar o TDAH. Entretanto, é necessário que haja uma titulação da dose no início do tratamento, para que se possa ajustar a dose, de acordo com a resposta do paciente, relacionada tanto ao efeito terapêutico, como aos efeitos adversos, que podem variar de pessoa para pessoa (YOOA *et al.*, 2020).

Vários estudos clínicos recomendam que o tratamento com metilfenidato seja iniciado na infância (≥ 6 anos) ou adolescência, pois acredita-se que o medicamento, a longo prazo, pode influenciar no neurodesenvolvimento, criando processos de adaptação cerebral com a administração crônica, nas fases em que o cérebro ainda está em desenvolvimento (TAMMINGA *et al.*, 2021).

Logo abaixo, temos um quadro com estudos *in vivo* sobre a utilização dos medicamentos Metilfenidato e Lisdexanfetamina (TABELA 1).

Tabela 1 – Estudos de utilização *in vivo* do Metilfenidato e Lisdexanfetamina

Fármaco	Tipo de estudo	Local da pesquisa	Nº da amostra	Referência
Metilfenidato	Estudo analítico e observacional	Complexo de Assistência Universitária de Palencia	228 (114 controles; 114 TDAH)	VILLALOBOS <i>et al.</i> (2018)
Metilfenidato	Estudo de coorte	Taiwan	84.898	LIANG <i>et al.</i> (2018)
Metilfenidato	Estudo de coorte	Suécia	23.898	HOLLIS <i>et al.</i> (2019)
Metilfenidato	Estudo prospectivo	Teerã	100	OMIDI <i>et al.</i> (2021)
Lisdexanfetamina	Duplo Cego	Estados Unidos	284	CHILDRESS <i>et al.</i> (2022)
Lisdexanfetamina	Duplo Cego	Estados Unidos	134	NEWCORN <i>et al.</i> (2017)
Lisdexanfetamina	Multicêntrico	Japão	132	ICHIKAWA <i>et al.</i> (2019)
Lisdexanfetamina	Estudo aberto	Reino Unido	314	COGHILL <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Villalobos e outros autores (2018) conduziram um estudo analítico e observacional, o qual comparou a intensidade dos sintomas de TDAH e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), de crianças que utilizavam o metilfenidato com outras que não faziam uso do medicamento. Após feita a comparação, conseguiram observar que os sintomas de TDAH eram menos intensos nos indivíduos que faziam o tratamento farmacológico. A QVRS também foi significativamente melhor nesses indivíduos, porém somente na dimensão escolar.

Liang e colaboradores (2018), analisaram se eu o uso do metilfenidato afetaria o risco de ideação suicida em jovens portadores de TDAH, conseguiu evidenciar que houve uma redução do risco de intenção suicida nos pacientes que já faziam uso do medicamento a 90-180 dias. E, enquanto isso, observaram uma redução ainda maior naqueles com mais de 180 dias de farmacoterapia.

Um estudo de coorte, realizado por Hollis e outros autores (2019), avaliou a incidência de eventos psicóticos em indivíduos entre 12 e 30 anos que utilizaram

metilfenidato. A pesquisa fez uma comparação da incidência desses eventos antes e após o início do metilfenidato, e concluíram que o medicamento diminuiu o número de eventos psicóticos, inclusive naqueles indivíduos com histórico de psicose.

Em um estudo prospectivo, conduzido por Omid e colaboradores (2021) com o intuito de determinar se o metilfenidato possui efeitos cardiovasculares significativos, 100 crianças recém-diagnosticadas com TDAH receberam o medicamento por 3 meses. Ao final da pesquisa, não foi evidenciado que o tratamento teve relação significativa no aumento cardiovascular, já que houve um aumento em uma faixa não patológica. No entanto, os autores ressaltaram que são necessários mais estudos a longo prazo para uma melhor investigação desse risco.

Childress e outros autores (2022) avaliaram a eficácia e segurança da Lisdexanfetamina em crianças com idades entre 4 e 5 anos por 6 semanas, contemplando cerca de 284 pessoas aleatoriamente, divididos em grupo tratado com o placebo e com o fármaco, e, conclui-se que a tolerabilidade e eficácia do tratamento foi assegurada, obtendo uma melhora significativa nos sintomas do TDAH, em comparação com aquelas submetidas ao placebo, evidenciando assim, que o fármaco é eficaz e seguro.

Em um estudo conduzido por Newcorn e colaboradores (2017) com um intuito de realizar comparação entre o metilfenidato e a lisdexanfetamina com doses flexíveis de 18-72 mg e 30-70 mg respectivamente, e forçadas 72mg e 70 mg em adolescentes com idade entre 13 a 17 anos que possuíam o TDAH. Conclui-se que a LDX foi superior ao MPH no estudo de dose forçada, mas não no estudo de dose flexível. Ambos os fármacos garantiram segurança e eficácia no tratamento, e ressaltaram que a eficácia aguda de ambas as classes é adequada para o tratamento.

Ichikawa e outros autores (2019), conduziram um estudo onde analisaram a eficácia e a segurança da lisdexanfetamina à longo prazo, em todas as suas dosagens (30, 50 e 70 mg), por aproximadamente 1 ano em japoneses com idades entre 6 à 17 anos com TDAH, e, concluíram que o medicamento se mostrou seguro, contudo, foram observados alguns efeitos adversos. Os mais frequentes eram a falta de apetite e insônia, porém, não são efeitos que comprometeram a eficácia do tratamento.

Coghill e outros autores (2018) realizaram uma pesquisa com crianças e adolescentes para avaliar se houve perda de suas funções cognitivas utilizando lisdexanfetamina por dois anos. Dessa forma, pode-se concluir que o medicamento não foi capaz de causar deterioração cognitiva em nenhum dos pacientes. De outro modo, foi observado uma melhora cognitiva, todavia ressaltaram que são necessários mais estudos sobre os impactos que esse psicoestimulante causa no TDAH.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma avaliação da segurança dos medicamentos Metilfenidato e Lisdexanfetamina no tratamento do TDAH. Através de pesquisas na literatura, foi observado que ambos os medicamentos possuem uma ação relevante sobre os sintomas que abrangem o transtorno, agindo dire-

tamente no sistema nervoso central, e amenizando os sintomas de desatenção e hiperatividade. Embora esses medicamentos possam causar reações adversas que são muito comuns de acontecer, tanto um, como outro, possuem ótima tolerabilidade, uma vez que, de modo geral, esses efeitos adversos não são relevantes na interferência da eficácia medicamentosa.

Conclui-se então que tanto o metilfenidato como a lisdexanfetamina, de forma geral, são ótimas escolhas para o tratamento do TDAH. Entretanto, diferem entre si na intensidade do efeito terapêutico, o que acaba se tornando o ponto chave na hora da escolha do medicamento, a depender do grau de TDAH. Geralmente, quando o paciente não adere bem ao tratamento com o metilfenidato, a segunda escolha é a lisdexanfetamina, a qual chegou no mercado com a proposta de garantir mais eficácia e segurança que o metilfenidato.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. S. *et al.* Ritalina, uma droga que ameaça a inteligência. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Brasília, v. 7, n. 1, p. 99 -112, 2018.

CERQUEIRA, N. S. V. B. *et al.* Uso indiscriminado de Metilfenidato e Lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, p. 3085-3085, 2021.

CHILDRESS, A. C. *et al.* Eficácia e segurança da lisdexanfetamina na pré-escola em crianças com o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Jornal da Academia americana de psiquiatria infantil e adolescente**, v. 22, p. 856-890, maio 2022.

COGHILL, R. D. *et al.* Cognitive Function of Children and Adolescents with AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate. **CNS Drugs**, v. 32, p. 85-95, jan. 2018.

COMIRAN, E. *et al.* Lisdexamfetamine: A pharmacokinetic review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, p. 172-179, jun 2016.

COSTA, J. S. **Metilfenidato**: uso e quantificação. Porto, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, 2016.

CRUZ, L. F. P. *et al.* Funções executivas, atenção e o uso do metilfenidato: estudo de revisão sistemática. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Brasília, v. 37, e 37113, 2021.

FINTA, A. C. N. *et al.* O uso de metilfenidato em crianças com tdah e sua repercussão: Uma revisão literária. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 5, p. 22002-22013, sep./oct. 2021.

GALVÃO, T. F. *et al.* Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração.

Epidemiologia, Serviços e Saúde, Brasília, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

GONÇALVES, C. Q. *et al.* A eficácia do metilfenidato (ritalina) no tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças: revisão sistemática.

Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 7, n. 12, p. 110880-110897, 2021.

HOLLIS, C. *et al.* Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. **Lancet Psychiatry**, Suécia, v. 6, p. 651-58, 2019.

ICHIKAWA, H. *et al.* Long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Neuropsychopharmacology Reports, v. 40, ed 1, p. 52-62, dez. 2019.

JUESAS, C. R. *et al.* Analysis of factors linked to the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. **Spanish Society of Neurology**, Espanha, v. 32, n. 7, p. 431-439, 2017.

LIANG, S. H. *et al.* Suicide risk reduction in youth with attention deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: a Taiwanese national population-based cohort study. **Research on Developmental Disabilities**, Taiwan, v. 72, p. 96-105, 2018.

MAIA, M. I. R. *et al.* TDAH e aprendizagem: um desafio para a educação. **Revista Perspectiva**, Erechim, v. 39, n.148, p. 73-84, dez. 2015.

MEERBEKE, A. V. *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder: from parents to children. **Spanish Society of Neurology**, Espanha, v. 32, n. 3, p. 158-165, 2017.

MELLO, T. M. *et al.* O uso do metilfenidato em pacientes com TDAH. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 8, n. 4, abr. 2022.

NAJIB, J. *et al.* Review of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. **Current Medical Research and Opinion**, v. 36, ed 10, p. 1717-1735, set. 2020.

NEWCORN, H, J. *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **CNS Drugs**, v. 31, p. 999-1014, out 2017.

OKAMURA, A. M. N. C. *et al.* **Análise comportamental e neuroquímica de ratos tratados com doses repetidas de lisdexanfetamina na infância e periadolescência**. Tese (Doutorado em Farmácia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, dez 2019. p. 20-31.

OLIVEIRA, A. P. *et al.* A ritalina como forma de tratamento em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): um estudo de caso. **Revista do Programa de Pós-Graduação em Humanidades, Culturas e Artes – UNIGRANRIO**, v. 1, n. 17, 2018.

OMIDI, N. *et al.* Effects of methylphenidate on blood pressure, QT interval, and production in children diagnosed with ADHD: a three-month follow-up study. **IJC Heart and Vasculature**, Teerã, v. 34, p. 100805, 2021.

PASSOS, A. M. P. *et al.* Diagnóstico médico de transtorno e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): lacunas e desafios. **Centro Universitário UNIFACIG**, Manhuaçu, MG, 2022.

PINHEIRO, S. M. *et al.* Eficácia do tratamento de Neurofeedback em crianças com TDAH: uma revisão literária. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p.12567-12576, set./out. 2020.

QUINTERO, J. *et al.* Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. **Neurology and Therapy**, v. 11, p. 1489-1517, ago. 2022.

SCHICOTTI, R. V. O. *et al.* Algumas experiências profissionais acerca da construção do diagnóstico do TDAH. **Fractal: Revista de Psicologia**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 55-62, jan./abr. 2016.

SILVA, L. V. S. **Farmacoterapia do transtorno do déficit de atenção**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina Centro de Ciências da Saúde, 2020.

SILVEIRA, F. M. *et al.* Interface cérebro e máquina: Atividade neuronal no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 7, n. 10, out. 2021. ISSN - 2675 – 3375.

SOCANSKI, D. *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder and interictal epileptiform discharges: is it safe to use methylphenidate? **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 25, p. 80-83, 2015.

SOUZA, E. G. *et al.* Descrição e utilização do metilfenidato. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**, n. 1. maio 2021.

TAMMINGA, H. G. H. *et al.* Do effects of methylphenidate on cognitive performance last beyond treatment? A randomized placebo-controlled trial in boys and men with ADHD. **European Neuropsychopharmacology**, v. 46, p. 1-13, maio 2021.

TANOEIRO, B. J. C. O. *et al.* **Metilfenidato no tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção em pediatria:** análise da utilização off-label e problemas de segurança. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2020.

VILLALOBOS, J. A. L. *et al.* Health-related quality of life in cases of attention deficit hyperactivity disorder with/without pharmacological treatment. **Pediatrician analysis**, Espanha, v. 90, n. 5, p. 272-279, 2019.

WARD, K. *et al.* Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 15, p. 921-925, dez. 2017.

YOOA, J. H. *et al.* Prediction of sleep side effects after methylphenidate treatment in young people with ADHD. **Neuroimaging: Clinic.**, v. 26, p. 102030, 2020.

Data do recebimento: 5 de Abril de 2023

Data da avaliação: 20 de Abril de 2023

Data de aceite: 20 de Abril de 2023

1 Acadêmico do 10º período do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: oliveira.rocha0907@gmail.com

2 Acadêmico do 10º período do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: victorsilva324@gmail.com

3 Doutor em Química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro; Professor Titular III pela Universidade Tiradentes. E-mail: marcelonery.pg@gmail.com

4 Doutora em Química pela Universidade Federal da Bahia; Professora Titular III pela Universidade Tiradentes. E-mail: vanessa.rodriques@souunit.com.br

5 Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Sergipe – UFS; Professor Assistente III da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, no curso de Farmácia.

E-mail: isiqueira5@hotmail.com