

Metilfenidato em Crianças no Brasil: Análise Crítica de Publicações Científicas de 2004 a 2014

Methylphenidate in Children in Brazil: Critical Analysis of Scientific Publications from 2004 to 2014

Fernanda Araújo Gomes Martins¹, Alyson Jordan Ladislau¹, Manuela Kumaira Vilchez¹, Gabriella Maciel Fiamoncini¹, Marcos de Araújo Nunes Ferreira¹, Diandra Marcela Karpinski², Bianca Beatriz Ohde Dalledone², Nathan Mendes Souza³

RESUMO

Introdução. O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) compromete desempenho acadêmico, relações sociais e familiares de 3 a 7% dos escolares brasileiros. O Metilfenidato é um estimulante leve do sistema nervoso central, utilizado no tratamento de TDAH, apresentando efeitos em curto e longo prazo já descritos e outros ainda desconhecidos. **Objetivo.** Analisar a literatura científica brasileira sobre efeitos do uso do Metilfenidato em escolares com diagnóstico de TDAH. **Método.** Revisão sistemática com seleção e avaliação metodológica dos artigos incluídos por revisores independentes. Critérios de inclusão: artigos brasileiros abordando escolares diagnosticados com TDAH utilizando Metilfenidato. Critérios de exclusão: artigos anteriores a 2004, amostras de outras faixas etárias ou que não avaliassem efeitos do uso Metilfenidato. **Resultados.** Incluíu-se 17 artigos incluindo cinco artigos com média e três com alta qualidade metodológica. **Conclusões.** A base evidenciária produzida no Brasil sobre os efeitos do uso Metilfenidato carece melhor qualidade metodológica. A produção de média a alta qualidade demonstra heterogeneidade dos efeitos do Metilfenidato. Faz-se necessário novos ensaios clínicos e coortes com maiores tempo de seguimento, número de crianças representativas do espectro do TDAH, uso de métodos mais objetivos de avaliação de efeitos em escolares e que também abordem o efeito antidependência.

Unitermos. Metilfenidato, Transtorno do Déficit Atenção com Hiperatividade, Crianças, Brasil

Citação. Martins FAG, Ladislau AJ, Vilchez MK, Fiamoncini GM, Ferreira MAN, Karpinski DM, Dalledone BBO, Souza NM. Metilfenidato em Crianças no Brasil: Análise Crítica de Publicações Científicas de 2004 a 2014.

Trabalho realizado na Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto e da Unifenas, Belo Horizonte-MG, Brasil.

1. Estudante de Graduação 7º semestre do curso de Medicina da Unifenas, Belo Horizonte-MG, Brasil.

2. Estudante de Graduação 10º semestre do curso de Medicina da Unifenas, Belo Horizonte-MG, Brasil.

3. Médico de Família e Comunidade, Doutor, Professor da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto e da Unifenas, Belo Horizonte-MG, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) compromises academic performance, social and family relationships in 3 to 7% of Brazilian schoolchildren. Methylphenidate is a mild central nervous system stimulant used to treatment ADHD, with short and long-term effects already described but others are not yet known. **Objective.** To analyze the Brazilian scientific literature on the effects of Methylphenidate in children diagnosed with ADHD. **Method.** Systematic review with selection and quality appraisal of included studies performed by independent reviewers. Inclusion criteria: Brazilian articles addressing students diagnosed with ADHD and in use of Methylphenidate. Exclusion criteria: articles published before 2004 or with samples with other age groups or that did not assess the effects of Methylphenidate usage. **Results.** Seventeen articles were included, five with moderate and three with high methodological quality. **Conclusions.** The evidentiary base produced in Brazil lacks better methodological quality. The production of moderate to high-quality shows heterogeneity of the effects of Methylphenidate. It is necessary to undertake clinical trials and cohorts studies with greater samples, follow-up time, and inclusion of various subtypes of ADHD, and use of more objective methods to evaluate Methylphenidate's effects in schoolchildren and that also address antidependency effect.

Keywords. Methylphenidate, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity Disorder, Child, Brazil

Citation. Martins FAG, Ladislau AJ, Vilchez MK, Fiamoncini GM, Ferreira MAN, Karpinski DM, Dalledone BBO, Souza NM. Methylphenidate in Children in Brazil: Critical Analysis of Scientific publications from 2004 to 2014.

Endereço para correspondência:

Nathan Mendes Souza
Rua Líbano, 66 - Bairro Itapoã
CEP 31710-030, Belo Horizonte- MG, Brasil
Tel: +55 313497-4300
Email: nathanmendes@hotmail.com

Original
Recebido em: 26/08/14
Aceito em: 14/04/15

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O Metilfenidato (Cloridrato de Metilfenidato) é um estimulante leve do sistema nervoso central (SNC) produzido em grande escala no mundo¹. Em 2011, a maior produção de Metilfenidato, 48 toneladas, foi registrada desde a década de 1990². O principal produtor do medicamento são os Estados Unidos, responsáveis pela produção de 41 toneladas em 2011, o que representa 86% da produção mundial. Neste mesmo ano, foram comercializadas no Brasil um montante aproximado de 413,3 milhões de miligramas. Dentre as unidades de federação, o Distrito Federal apresentou o maior consumo do medicamento. A aquisição dessa droga gerou um ônus de aproximadamente R\$28,5 milhões para as famílias brasileiras. Os principais prescritores do medicamento em 2011, segundo a especialidade médica, são os neurologistas³. A prescrição desse medicamento está intimamente relacionada com o diagnóstico e tratamento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

O TDAH é uma comorbidade de grande relevância. Por se tratar de um problema crônico, ele pode impactar a vida do paciente, atingindo desde o desempenho acadêmico na infância, até as relações sociais e familiares na fase adulta. Esse transtorno pode estar associado com outras doenças psiquiátricas, como, déficits globais, transtornos do aprendizado e do desenvolvimento o que exige o diagnóstico e tratamento individualizados⁴.

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico, geralmente baseado em critérios operacionais de sistemas classificatórios como o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), que leva em consideração a frequência, intensidade, amplitude e duração (pelo menos seis meses) da tríade de sintomas impulsividade-hiperatividade-desatenção, com o auxílio de exames neurológicos⁵. O DSM-IV é uma referência para profissionais da saúde que lista as diferentes classificações de transtornos mentais e critérios para diagnosticá-los, de acordo com a Associação Americana de Psiquiatria. Ressalta-se que na França, entretanto, o diagnóstico de TDAH é realizado pelo sistema *Classification Française des Troubles Mentaux de L'Enfant et de L'Adolescent* (CFT-MEA) que identifica e trata as causas psicossociais⁶.

O TDAH é uma doença de alta prevalência no

Brasil, a taxa encontrada nos estudos epidemiológicos foi de 3,6% a 5% da população escolar⁷. Segundo estudos que utilizam os critérios do DSM-IV, ela está presente em 3 a 7% das crianças em idade escolar, ou seja, de 6 a 12 anos, e em aproximadamente 50% desses pacientes, os sintomas continuam presentes na vida adulta. No Brasil, alguns estudos corroboram esses índices. O transtorno apresenta uma prevalência de 9:1 de meninos para meninas em amostras clínicas e uma proporção de 3:1 em amostras populacionais em geral⁸.

O tratamento do TDAH, frequentemente, requer abordagem multidisciplinar e intersetorial incluindo profissionais da área de saúde, da educação, além dos familiares e das pessoas do convívio social do portador, e pode incluir intervenções psicoterápicas, comportamentais e farmacológicas³. Em relação ao tratamento medicamentoso, o mais comum são drogas psicoestimulantes, cujo princípio ativo é o Metilfenidato, comercializado atualmente como Ritalina[®]. Apresenta início de ação em aproximadamente 30 minutos, pico em uma a duas horas e meia-vida de duas a três horas após a ingestão.

Os principais efeitos colaterais do Metilfenidato já observados em curto prazo são a insônia, redução do apetite, anorexia, ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional podendo ainda provocar cefaleia e dor abdominal. Com menor frequência, podem-se observar alterações de humor, tiques, pesadelos, isolamento social e, ainda mais raramente, psicose. Alguns sintomas, não raramente descritos são efeitos colaterais da medicação, como tristeza, "olhar parado", desinteresse e ansiedade. Entretanto, eles podem, na realidade, estar relacionados com a própria doença. Referente aos efeitos colaterais em longo prazo, são listados três principais: redução da estatura, dependência química e psicológica e efeitos cardiovasculares⁹.

Entretanto, parece inexistir consenso no possível dano causado pelo Metilfenidato no crescimento de usuários¹⁰ e no desenvolvimento de dependência a este fármaco ou outras drogas¹¹. O uso do medicamento pode ser um efeito protetor bem como maléfico para o desenvolvimento de transtorno por uso de substâncias psicoativas¹². Os efeitos cardiovasculares são considerados como pontuais e transitórios. Imediatamente após o uso da medicação, pode-se observar pequena elevação da pressão

através de seleção em pares, que constou da avaliação por dois pesquisadores e de maneira independente dos títulos e resumos dos artigos recuperados. Quando não houve consenso, um terceiro pesquisador resolvia a seleção. Excluiu-se os estudos que não contemplavam o assunto proposto. Foram selecionados 50 artigos do Medline (via PUBMED), 57 artigos do Scielo, 10 artigos do BVS e 129 artigos do Portal Capes, totalizando 246 artigos. A partir dessa etapa, os artigos foram analisados aos pares, utilizando-se os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 35 artigos. Após isso, foram retirados os artigos duplicados nas diferentes bases de dados, restando 27 publicações.

Entre as 27 publicações selecionadas, seguiu-se análise individual de acordo com os critérios de inclusão, critérios de exclusão e o objetivo da pesquisa, restando 17 artigos, que foram incluídos neste estudo. Discordâncias foram resolvidas com análise do artigo de um terceiro pesquisador (Figura 1).

Para avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos utilizaram-se os instrumentos de avaliação CASP e *Downs and Black checklist* (<http://www.caspinternational.org>). Esses instrumentos foram utilizados para classificar os artigos em baixa, média e alta qualidade metodológica.

RESULTADOS

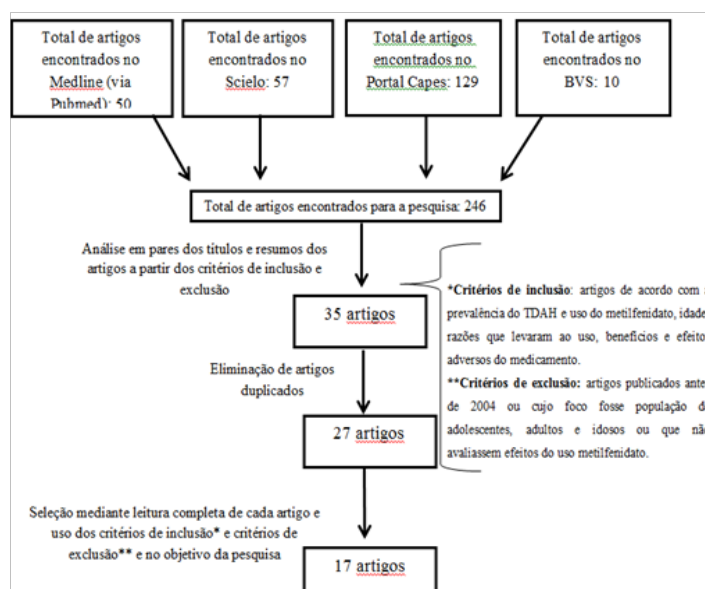
Entre os artigos selecionados 17 foram elegíveis para leitura integral, os quais preencheram critérios de inclusão, sendo estes submetidos à extração de dados e à síntese. A realização de metanálise não foi possível devido à heterogeneidade dos participantes, das intervenções e dos instrumentos de avaliação dos desfechos usadas nos estudos incluídos (Quadro 2).

Os estudos incluídos foram realizados a partir de 2004, e variam entre si quanto à metodologia utilizada, sendo cinco Revisões Bibliográficas não sistemáticas, dois Ensaios Clínicos (sendo um não randomizado e um randomizado), três Caso-controle, dois estudos Coorte Prospectivos, uma Meta-regressão, um estudo Qualitativo, um Corte Transversal, um Quasi-experimental não randomizado e uma Resenha.

Em relação à qualidade metodológica, nenhum artigo possui baixa qualidade, seis artigos possuem média qualidade e três artigos possuem alta qualidade. A avaliação não foi possível em nove artigos, pois não foram encontrados instrumentos confiáveis para esse fim. Apenas Szobot 2004¹⁴ reportou a existência de conflito de interesse (Quadro 2).

O Quadro 3 resume os principais resultados de acordo com sua relação e frequência de aparecimento nos

Figura 1. Fluxograma apresentando as etapas da seleção de artigos para revisão sistemática.



Quadro 2. Avaliação da Qualidade dos Artigos incluídos.

Artigo	Instrumento de avaliação	Nota	Qualidade metodológica	Conflito de interesse
Peixoto 2008 ¹³	CASP	8/9	Alta	Não
Szobot 2004 ¹⁴	Downs and Black checklist	25/32	Alta	Sim
Koneski 2011 ¹⁵	CASP	10/12	Alta	Não
Zeni 2009 ¹⁶	CASP	5/11	Média	Não
Farias 2010 ¹⁷	CASP	6/11	Média	Não
Santos 2010 ⁵	CASP	6/11	Média	Não
Andrade 2004 ⁷	CASP	5/11	Média	Não
Polanczyk 2008 ¹⁸	Downs and Black checklist	16/32	Média	Não
Zeni 2007 ¹⁹	NA	NA	NA	Não
Damiani 2010 ¹⁰	NA	NA	NA	Não
Toassa 2012 ²⁰	NA	NA	NA	Não
Polanczyk 2007 ²¹	NA	NA	NA	Não
Cavadas 2007 ²²	NA	NA	NA	Não
Ortega 2010 ²³	NA	NA	NA	Não
Itaborahy 2013 ¹¹	NA	NA	NA	Não
Pastura 2004 ⁹	NA	NA	NA	Não
Menegassi 2010 ²⁴	NA	NA	NA	Não

NA = Não avaliado

artigos. No que se refere à melhora do desempenho acadêmico das crianças em uso de Metilfenidato, o artigo de Itaborahy 2013¹¹ descreve uma melhora clínica no desempenho, Peixoto 2008¹³ revela a falta de bons resultados e o Santos 2010⁵ defende a necessidade de pesquisas futuras complementares que enriqueçam o assunto⁵. De acordo com Andrade 2004⁷, as crianças que utilizaram o Metilfenidato como medicamento tiveram melhoras dos sintomas de TDAH. Para esses resultados, foi utilizado o Questionário de Connors, respondido por pais e professores, que tem como objetivo avaliar diferencialmente o hiperativo massivo e situacional. Ao responder os questionários o fator hiperatividade recebeu mais ponto e impulsividade menos ponto. Nesse artigo, não foi demonstrado se houve conflitos de interesse, porém, demonstrou-se no geral, melhora dos casos de crianças com TDAH que utilizaram Metilfenidato.

Com relação aos sintomas de TDAH, Polanczyk 2008¹⁸ descreve haver efeito clínico significativo do Metilfenidato durante o tratamento de curto prazo, enquanto

Andrade 2004⁷ relata haver melhora dos sintomas no geral e Zeni 2007¹⁹ mostra envolvimento noradrenergico na modulação da ação do metilfenidato, isto é, melhora dos sintomas em crianças com o gene G em relação as crianças sem o gene G ($p < 0,01$). Itaborahy 2013¹¹ descreve melhora clínica em distúrbios do sono, motivação, coordenação motora, aprendizado de curto prazo, atenção e comportamental. Koneski 2011¹⁵, mostra redução dos sintomas na terapia com Metilfenidato. Já a pesquisa de Szobot 2004¹⁴ quantifica essa redução dos sintomas em 50% e Santos 2010⁵ descreve melhora na desatenção, na hiperatividade, na impulsividade, no déficit de aprendizagem, no isolamento e retraimento social, na depressão e na ansiedade.

Peixoto 2008¹³ defende que os efeitos colaterais do uso do Metilfenidato geralmente são leves e ocorrem no início do tratamento, desaparecendo com a diminuição da dose prescrita.

Zeni 2007¹⁹ descreve que não há associação dos efeitos adversos com os genes serotoninérgicos (HTR1B,

Quadro 3. Efeitos gerais do uso do Mefilfenidato encontrado nos artigos incluídos.

Autores	Desempenho acadêmico	Sintomas de TDAH	Efeitos colaterais	Deficiências sociais	Considera gravidade dos sintomas	Desatensão	Hiperatividade	Impulsividade	Transtorno desafiador opoissor	Outros
Peixoto 2008 ¹³	Não há bons resultados	NA	Geralmente leves, ocorrem no início do tratamento e desaparecem com diminuição da dose prescrita	Não há bons resultados	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Polanczyk 2008 ¹⁸	NA	NA	NA	NA	Tamanho do efeito analisado quantitativamente	Tamanho do efeito de 1,32	Tamanho do efeito de 1,32	Tamanho do efeito de 1,32	NA	NA
Polanczyk 2007 ²¹	NA	Houve melhora significativa nos sintomas de TDAH durante o tratamento em curto prazo	NA	NA	NA	Houve melhora em crianças com TDAH que apresentam o receptor adrenérgico alfa2A. Acredita-se que o alelo G, está relacionado com o TDAH	NA	NA	NA	NA
Andrade 2004 ⁷	NA	Houve melhoras dos sintomas no geral	NA	NA	NA	Houve melhora significativa	Houve melhora significativa	Houve melhora significativa	NA	NA
Zeni 2007 ¹⁹	NA	Houve melhoras dos sintomas	Não há associação dos efeitos adversos com os genes serotoninérgicos (HTR1B, HTR2A e 5HTT) e genótipo DRD4. Só foram analisados os efeitos insônia e diminuição do apetite	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Damiani 2010 ¹⁰	NA	NA	Déficit na estatura (sem consenso)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Toassa 2012 ²⁰	NA	NA	NA	NA	NA	Houve melhora significativa	NA	NA	NA	Houve melhora na produtividade

NA = não avaliado

Quadro 3. Efeitos gerais do uso do Metilfenidato encontrado nos artigos incluídos (continuação).

Autores	Desempenho acadêmico	Sintomas de TDAH	Efeitos colaterais	Deficiências sociais	Considera gravidade dos sintomas	Desatenção	Hiperatividade	Impulsividade	Transorno desafiador opositor	Outros
Ortega 2010 ²³	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Efeito de anuidência em longo prazo é controverso
Iraborahy 2013 ¹¹	Melhora clínica	Melhora clínica em distúrbios do sono, motivação, coordenação motora, aprendizado de curto prazo, atenção, comportamento	NA	NA	NA	NA	Melhora clínica	Melhora clínica	NA	Boa eficácia, baixa toxicidade, boa tolerância, superioridade em relação ao placebo. Benefício no acompanhamento em longo prazo por necessitar de pouco ajuste na dose, forma prolongada com ingestão de uma vez ao dia. Melhoria no desempenho no teste de processamento auditivo
Pastura 2004 ⁷	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A dependência em relação ao fármaco é rara
Koneski 2011 ¹⁵	NA	Houve redução dos sintomas	Piora do quadro convulsivo em 8,3% dos pacientes	Não foi bem explorado	Não foi bem explorado	Redução significativa dos sintomas da desatenção em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3%	Redução significativa dos sintomas da hiperatividade em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3%	Redução significativa dos sintomas da impulsividade em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3%	Redução significativa dos sintomas em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3%	NA
Menegassi 2010 ⁴	NA	NA	Não há redução dos níveis séricos de ferro e ferritina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A qualidade de vida não foi bem explorada pelo artigo
Szobot 2004 ¹⁴	NA	Houve 50% de redução dos sintomas	NA	NA	Não foi bem explorado	Redução significativa de desatenção, comparado ao placebo	Redução significativa da hiperatividade, comparado ao placebo	NA	Não foi bem explorado	A qualidade de vida não foi bem explorada pelo artigo
Santos 2010 ⁵	Necessita de pesquisas complementares	Houve melhora nos sintomas de: Desatenção, Hiperatividade, Impulsividade, Déficit de aprendizagem, Isolamento e retraimento Social, Depressão e Ansiedade	Redução do apetite, Anorexia, Insônia, Ansiedade, Irritabilidade, Labilidade emocional, Cefaleia, Dores Abdominais, Alterações do humor, Tiques e Pesadelos	Isolamento social, Retraimento e Psicose em casos raros	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA = não avaliado

HTR2A e 5HTT). Nesse estudo só foram analisados os efeitos insônia e diminuição do apetite, e concluiu-se que não há associação entre tratamento e genótipo DRD4. Já Damiani 2010¹⁰ relata déficit na estatura, porém sem consenso definido. Koneski 201¹⁵ descreve aumento de frequência do quadro convulsivo em 8,3% dos pacientes epiléticos quando não utilizavam metilfenidato e começaram a utilizar a medicação ($p<0,001$). Menegassi 2010²⁴ mostra que o Metilfenidato não reduz as variáveis hematológicas estudadas (ferro sérico, ferritina, transferrina, hemoglobina, VCM, CHCM). No entanto, o grupo sem uso da droga apresentou o maior valor de RDW quando comparado ao grupo em uso de metilfenidato ($p<0,03$). O artigo de Santos 2010⁵ descreve os seguintes efeitos colaterais: redução do apetite, anorexia, insônia, ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional, cefaleia, dores abdominais, alterações do humor, tiques e pesadelos.

O Quadro 3 demonstra os efeitos colaterais e benefícios gerais do Metilfenidato e o Quadro 4 os efeitos e benefícios específicos. Com o uso de Metilfenidato tem-se descrito alterações nos diversos sistemas do organismo humano. Em relação às alterações neuropsíquicas, a insônia aparece como sintoma em Santos 2010⁵, Itaborahy 2013¹¹ e Pastura 2004⁹.

Houve aumento dos sintomas de depressão no grupo de usuários de metilfenidato em comparação aqueles que utilizaram placebo ($p=0,01$) de acordo com Zeni 2009¹⁶. Em relação à ansiedade, Santos 2010⁵ e Pastura 2004⁹ relatam melhora com o uso de Metilfenidato, enquanto à cefaleia, Santos 2010⁵ mostrou melhora quando interrompido o uso de metilfenidato aos fins de semana e férias escolares, e os artigos Pastura 2004⁹ e Itaborahy 2013¹¹ relataram que a cefaleia é um dos sintomas frequentes do uso de Metilfenidato. O aparecimento da irritabilidade e labilidade emocional é citado como sintoma apenas em Santos 2010⁵. Em relação ao olhar parado, Pastura 2004⁹ observou melhora desse sintoma. O sintoma de dependência foi relatado por Itaborahy 2013¹¹, mas somente em uso crônico de Metilfenidato. Hiperatividade foi citada por Itaborahy 2013¹¹ como menos frequente, em Koneski 2011¹⁵ houve piora em 8,3% dos pacientes e Szobot 2004¹⁷ relatou melhora desse sintoma. No que se refere ao efeito de mania, somente Pastura 2004⁹ relatou melhora e Damiani 2010¹⁰ não percebeu

diferença ao avaliar esse sintoma. Alterações de humor, isolamento social e psicose são sintomas vistos em longo prazo com uso de Metilfenidato, de acordo com Pastura 2004⁹. Esta pesquisa também citou melhora do sintoma de tristeza e desinteresse.

As alterações gastrointestinais e metabólicas também são evidenciadas. Farias 2010¹⁷ notou os níveis séricos de manganês em crianças que não utilizavam metilfenidato e que após a introdução do medicamento, por 5-6 meses, apresentou queda nos níveis séricos desse elemento ($p<0,001$). A redução do apetite aparece com melhora, segundo Santos 2010⁵ e é sintoma frequente em Itaborahy 2013¹¹. A anorexia melhora com uso da Ritalina®. A dor abdominal foi relatada com melhora em Santos 2010⁵, enquanto Pastura 2004⁹ a descreve como um dos principais sintomas do uso do Metilfenidato em curto prazo, e Itaborahy 2013¹¹, como sintoma frequente (Quadro 4).

Já em relação às alterações osteomusculares, Damiani 2010¹⁰ cita a redução da taxa de crescimento com uso de Metilfenidato quando usado em dose igual ou superior a 2,5 mg/kg/dia por mais de 4 anos, ao passo que em doses inferiores o risco não é estatisticamente significativo. Itaborahy 2013¹¹ e Pastura 2004⁹ também relatam redução do crescimento, sendo o que a última pesquisa revela redução em 1,5 cm de altura do grupo caso em relação ao grupo controle (Quadro 4).

No Quadro 3, somente Santos 2010⁵ aborda as deficiências sociais. Segundo esse estudo, pode haver isolamento social, retraimento e psicose, apenas em casos raros, com o uso de Metilfenidato. E apenas Polanczyk 2008¹⁸ analisa o tamanho do efeito quantitativamente.

Com relação à desatenção, Polanczyk 2008¹⁸ indica tamanho do efeito de 1,32 com intervalo de confiança de 95%, uma vez que nessa pesquisa foram comparados nove estudos farmacológicos que verificavam os efeitos do metilfenidato. Polanczyk 2007²⁰ encontrou melhora em crianças com TDAH que apresentam o receptor adrenérgico alfa2A. Melhora na desatenção é um achado de Toassa 2012²⁰. Koneski 2011⁵ e Szobot 2004¹⁴ mostraram redução dos sintomas da desatenção, sendo que o primeiro relata uma redução em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3% desse sintoma ($p<0,01$) e o segundo descreve uma redução de desatenção, se comparado ao

Quadro 4. Efeitos específicos do uso de Metilfenidato nos estudos incluídos.

Autores	Alterações Neuropsíquicas										
	Insônia	Depressão	Ansiedade	Olhar Parado	Aumento da Irritabilidade	Cefaleia	Labilidade Emocional	Hiperatividade	Dependência	Pesadelo	Mania
Santos 2010 ⁵	Houve melhora	NA	Houve melhora	NA	Houve melhora	Houve melhora	Houve melhora	NA	NA	Houve melhora	NA
Damiani 2010 ¹⁰	NA	NA	Sem consenso	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zeni 2009 ¹⁶	Não significante	Sintoma importante	Não significante	NA	Não significante	Não significante	NA	NA	NA	Não significante	Não significante
Farias 2010 ¹⁷	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Itaborahy 2013 ¹¹	Sintoma mais frequente	NA	NA	NA	NA	Sintoma mais frequente	NA	Sintoma mais frequente	Observado somente em uso crônico	NA	NA
Pastura 2004 ⁹	Sintoma frequente em curto prazo	NA	Houve melhora desse sintoma, portanto não foi considerado como efeito colatera	Houve melhora desse sintoma, portanto não foi considerado como efeito colatera	NA	Sintoma frequente em curto prazo	NA	NA	NA	NA	Pode haver melhora
Koneski 2011 ¹⁵	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Piora desse sintoma em 8,3% dos pacientes	NA	NA	Nenhum paciente que estava em uso do metilfenidato tinham mania
Menegassi 2010 ²⁴	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Szobot 2004 ¹⁴	NA	NA	Redução da ansiedade, houve significância estatística	NA	NA	NA	NA	Melhora dos sintomas	NA	NA	NA

NA = não avaliado

Quadro 4. Efeitos específicos do uso de Metilfenidato nos estudos incluídos (continuação).

Autores	Alterações gastrointestinais e metabólicas					Alterações osteo-musculares		Outros
	Redução de apetite	Perda de peso	Dores abdominais	Anorexia	Crescimento			
Santos 2010 ⁵	Houve melhora	NA	Houve melhora	Houve melhora	NA	NA	Alterações do humor, isolamento social e psicose foram significantes	
Damiani 2010 ¹⁰	NA	NA	NA	NA	Risco leve, mas existente. Há diminuição da taxa de crescimento estatisticamente significante com uso maior ou igual 2,5 mg/kg/dia por mais de 4 anos	NA	NA	
Zeni 2009 ¹⁶	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Farias 2010 ¹⁷	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Houve redução dos níveis séricos de manganês em crianças em uso de metilfenidato no período de 5- 6 meses	
Itaborahy 2013 ¹¹	Sintoma mais frequente	NA	Sintoma mais frequente	NA	Há redução do crescimento, porém a diferença da altura é temporária e não altera a estatura final. Possível relação com o TDAH e não com metilfenidato	NA	NA	
Pastura 2004 ⁹	Sintoma frequente em curto prazo	NA	Sintoma frequente em curto prazo	NA	Houve reduções de 1,5cm em comparação ao controle. Kramer, revela que a estatura não foi alterada com o uso do estimulante. Spencer, o déficit estatural é devido ao TDAH	Tristeza e desinteresse melhoraram. A psicose é rara como efeito colateral. A taquicardia, PA e taquipneia são pontuais e transitórios, não sustentados ao longo do tempo	NA	
Koneski 2011 ¹⁵	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Valores de Hemograma, VCM, CHCM, sem alterações significativas. Já o RDW revela significância, porém seus valores não alteraram	
Menegassi 2010 ²⁴	Não há redução do apetite	Não há perda de peso, pois a ingestão calórica diária é igual para todos os participantes	NA	Não houve diferenças entre a ingestão de alimentos entre os grupos	NA	NA	NA	
Szobot 2004 ¹⁴	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

NA = não avaliado

placebo ($p=0,02$).

No que diz respeito à hiperatividade, Polanczyk 2008¹⁸ indica tamanho do efeito de 1,32 com intervalo de confiança de 95%. Andrade 2004⁷ relata melhora significativa na hiperatividade, e Itaborahy 2013¹¹ descreve melhora clínica desse sintoma. Koneski 2011¹⁵ mostrou redução significativa dos sintomas da hiperatividade em 70,8% dos pacientes e aumento em 8,3% desse sintoma ($p<0,01$). Szobot 2004¹⁴ revelou redução significativa da hiperatividade, comparado ao placebo ($p=0,055$).

Sobre impulsividade, Polanczyk 2008¹⁸ mostra tamanho do efeito de 1,32 com intervalo de confiança de 95%. Já Andrade 2004⁷ descreve melhora significativa na impulsividade com o uso do Metilfenidato, bem como Itaborahy 2013¹¹ que indicou melhora clínica desse sintoma. Koneski 2011¹⁵ apresenta redução significativa dos sintomas da impulsividade em 70,8% dos pacientes e aumento desse sintoma em 8,3% dos pacientes ($p<0,01$).

Apenas Koneski 2011¹⁵ apresenta redução significativa dos sintomas de transtorno desafiador opositor em 70,8% dos pacientes, e aumento desse sintoma em 8,3% dos pacientes ($p<0,01$). E apenas Itaborahy 2013¹¹ relata melhora no desempenho em testes de processamento auditivo após uso de Metilfenidato.

Polanczyk 2008¹⁸ sugere realizações de estudos posteriores para confirmação dos resultados obtidos. Toassa 2012²⁰ descreve melhora na produtividade. Pastura 2004⁹ relatam que o uso prolongado de Metilfenidato para a antidependência é controversa. Itaborahy 2013¹¹ defende que o Metilfenidato tem boa eficácia, baixa toxicidade, boa tolerância, superioridade em relação ao placebo e benefício no acompanhamento a longo tempo por necessitar de pouco ajuste na dose. Por fim, Pastura 2004⁹ afirma que a dependência em relação ao fármaco é rara.

DISCUSSÃO

A discussão foi dividida em duas partes: uma referente aos estudos primários (i.e., ensaio clínico, estudos coorte e caso-controle), outra referente aos artigos de revisão. Essa divisão visou melhorar a análise dos resultados, pois os estudos primários são brasileiros e usam metodologias padrão, portanto, passíveis de avaliação sistemática. Já os artigos de revisão bibliográfica baseiam-se

na literatura estrangeira e, frequentemente, não possuem metodologia específica, o que dificulta a análise.

Existe escassez de estudos brasileiros que abordam benefícios e danos do uso de Metilfenidato em crianças diagnosticados com TDAH e os poucos estudos brasileiros incluídos, obtiveram baixa qualidade metodológica. Considerando a abundante prescrição desta droga no Brasil, esperava-se maior número e maior rigor metodológico das pesquisas na área desenvolvidas nacionalmente.

Outro ponto importante analisado foi às divergências quanto aos danos e benefícios causados pelo Metilfenidato. Poucos artigos encontrados descrevem os efeitos colaterais do Metilfenidato na criança diagnosticada com TDAH, e essa abordagem, em sua maioria, é superficial. Koneski 2011¹⁵ realizou estudo com pequena amostragem e seus resultados não podem ser generalizados a toda população, apontando a necessidade da realização de pesquisas posteriores com maiores amostras.

Quanto aos benefícios também inexistiu consenso na literatura brasileira. Andrade 2004⁷ revela essa discordância ao citar vários autores estrangeiros e seus diferentes resultados. O Metilfenidato pode ter benefícios quando acompanhado por longo tempo, necessitando de baixas doses de ajuste no decorrer do tratamento. Já Yepes relata que aproximadamente 1/4 das crianças não apresentam melhora com a medicação⁷, assim como Koneski 2011¹⁵, que relata que não houve benefícios no tratamento com Metilfenidato em 20,8% das crianças, havendo piora dos sintomas de TDAH em 8,3%, usando-se esquema terapêutico similar.

Essa ideia leva ao questionamento sobre qual seria a posologia ideal e qual o tempo estimado referente ao uso em longo prazo para trazer benefícios aos pacientes. Szobot 2004¹² também apresenta resultados quanto aos efeitos benéficos do Metilfenidato, mas não houve sistematização dos efeitos colaterais. O tempo de estudo de quatro dias é um fator limitante importante para sua pesquisa, uma vez que não houve relato de melhora ou piora dos sintomas em longo prazo, deixando incertas as reais consequências do Metilfenidato sobre o organismo das crianças com diagnóstico de TDAH.

Em relação aos efeitos adversos, há relatos de efeitos geralmente leves, no início do tratamento e com

redução em longo prazo associada à diminuição da dose. Todavia poucos estudos incluídos nesta revisão especificam a relação entre posologia e tempo de uso com os efeitos colaterais. Associado a esses vieses, há também dificuldade na análise e diferenciação entre os sintomas próprios do TDAH e os efeitos secundários do Metilfenidato usado para o tratamento desta doença, uma vez que não há transparência suficiente para esclarecer e definir a qual dos dois grupos o efeito observado de fato pertence. Essas ideias podem ser confirmadas de acordo com alguns autores. A minoria das crianças que utilizaram estimulantes teve que cessar o tratamento por apresentarem diminuição do apetite, perda de peso, irritabilidade, insônia, dores abdominais e/ou cefaleias⁷. Quanto à estatura, apesar de no começo alguns estudos associarem a redução do crescimento estatural ao uso de estimulantes, atualmente este efeito é questionado. O déficit de crescimento em crianças com TDAH é devido ao retardo temporário no tempo de crescimento, mas que não interfere na estatura final⁷. Esses mesmos autores sugerem que o atraso se relaciona ao TDAH e não ao estimulante, além disso, estes, em nenhum momento citam qual posologia e noção temporal utilizada para obterem-se esses resultados⁷. Sobre dependência ao Metilfenidato, não existe consenso sobre seu desenvolvimento, mas alguns artigos incluídos citaram dependência como efeito colateral.

Com eficácia comprovada sobre os sintomas do TDAH, os efeitos imediatos dos estimulantes podem estar valorizando os benefícios do tratamento medicamentoso, colocando-os como superior às outras modalidades de tratamento. E, apesar de muitos estudos mostrarem certo impacto do Metilfenidato em alguns sintomas do TDAH, não há relatos robustos em publicações nacionais sobre possíveis alterações nas deficiências acadêmicas e sociais – atenuando-as ou agravando-as, que são as maiores preocupações dos pais¹³.

É importante ressaltar que alguns artigos frisam a necessidade de se promover estudos mais qualificados e publicar mais estudos que revelam resultados positivos e negativos. De acordo com a análise qualitativa há mais estudos publicados com resultados positivos do que negativos e, quanto maior o efeito do tratamento, maior a chance desse estudo ser publicado. Os resultados podem estar valorizando os benefícios do tratamento medica-

mentos, de acordo com esse autor, devido às falhas metodológicas e/ou existência de dados tendenciosos nessas publicações, não negando, entretanto, a redução de alguns dos sintomas do TDAH nas crianças. Tal viés de publicação aliado as estratégias das indústrias farmacêuticas tendem a associar a melhora do TDAH ao uso do Metilfenidato¹³.

A literatura especializada aponta dificuldades no processo de diagnóstico do TDAH e discute prevalência de estudos que valorizam o uso de estimulantes em detrimento da psicoterapia. Mesmo na ausência de evidências que relacionem o uso de medicamentos à redução dos riscos de desenvolvimento de co-morbidades e à melhora no desempenho acadêmico, os profissionais médicos participantes desse estudo elegeram o tratamento farmacológico como forma mais eficaz nesse transtorno por um longo de tempo.

Faltam estudos que elucidem a possibilidade do medicamento não causar dependência, uma vez que a droga é derivada da cocaína. Além disso, não se sabe também se, após o tratamento medicamentoso, o paciente torna-se apto para realizar suas atividades rotineiras com a mesma eficiência de quando em uso da droga, uma vez que o Metilfenidato é um estimulante do SNC e os sintomas podem reaparecer a qualquer momento.

Um ponto considerado interessante e visto em apenas um estudo, defende que ao pesquisar os efeitos do uso do Metilfenidato deve ser levado em consideração a gravidade dos sintomas de TDAH, visto que pacientes com sintomas mais severos têm mais “espaço” para apresentarem redução de sintomas que aqueles com sintomas leves; outra observação é a de que os estudos acompanham os pacientes por um curto período de tempo, sendo desejável levar em conta a trajetória da resposta e não apenas o ponto final.

O TDAH é um diagnóstico clínico fundamentado na presença de sintomas comportamentais determinados pelo DSM-IV e, portanto, é importante reconhecer suas limitações. A Academia Americana de Psiquiatria (AAP) afirma, em seu Guia Prático¹³ que a maioria dos testes e avaliações foi desenvolvida em ambientes psiquiátricos e pouco se sabe sobre o seu uso por médicos de família e comunidade, médicos generalistas e pediatras. Os critérios de DSM-IV permanecem como um consen-

so sem dados empíricos claros que justifiquem o número de itens requisitados para o diagnóstico de TDAH. Além disso, os critérios não diferenciam os gêneros nem valorizam as variações de desenvolvimento comportamental. Em função da complexidade do diagnóstico do TDAH, recomenda-se que os profissionais utilizem em seu julgamento clínico os critérios do DSM-IV juntamente com informações obtidas junto aos pais e professores, buscando conhecer o comportamento da criança em diferentes contextos, seu desempenho acadêmico relativo, à sua idade cronológica e série escolar, suas relações sociais e familiares, seus interesses, suas habilidades, sua autonomia e independência na rotina do lar¹³. Com o diagnóstico correto, a família passa a aceitar o diagnóstico e o fato da criança possuir uma doença, no entanto, a escola na maioria das vezes exige a medicação e acompanhamento médico. O comportamento da criança passa a ser justificado pela doença, e a família e a escola ficam menos preocupadas com o fracasso escolar, nas relações interpessoais e com outros problemas vindos do TDAH²⁵. Portanto, é notável a deficiência dos critérios de diagnóstico e aspectos científicos para definir e compreender o conceito de hiperatividade e déficit de atenção além de notar que ainda há avanços a serem conquistados no entendimento tratamento da doença²⁵. O Questionário de Conners é uma alternativa, ele vem sendo usado como um importante método de diagnóstico de TDAH. Entretanto, no Brasil, poucos estudos demonstram a sua utilização e aplicação como forma de acompanhar os resultados do tratamento com Metilfenidato em crianças em idade escolar⁷.

De acordo com as proporções citadas em relação à prevalência da doença em meninos e meninas, não há subsídio suficiente que explique o motivo de haver mais meninas diagnosticadas que meninos. Apesar disso, as diferenças de gênero na expressão do transtorno podem estar levando ao encaminhamento de mais meninos do que meninas, pela atribuição de hiperatividade ao comportamento típico dos meninos^{13,26,27}.

Por ser um diagnóstico clínico e haver discrepâncias entre a avaliação dos pais e dos professores, o conhecimento do comportamento dessa criança nos dois ambientes principais de seu desenvolvimento, casa e escola, é de grande importância, sendo a impressão do professor fundamental nesse diagnóstico¹³.

Esse estudo revelou que os profissionais entrevistados realizam o diagnóstico de TDAH nas crianças escolares baseados, principalmente, nos dados colhidos na entrevista com os pais, sem um critério definido que os ajude a avaliar corretamente o contexto escolar, que é o local descrito como responsável pelas principais queixas relacionadas ao comportamento da criança¹³.

É fundamental para esse diagnóstico o conhecimento das fases do desenvolvimento da criança e das características dos ambientes que ela frequenta, exigindo do profissional de saúde, idealmente, cuidado longitudinal e integral da criança.

A aparente similaridade da prevalência de crianças brasileiras e norte-americanas em idade escolar com TDAH, o uso de critérios terapêuticos semelhantes aliados ao déficit de pesquisas no Brasil desperta interesse e certa dependência dos profissionais e familiares dessas crianças brasileiras na leitura de artigos daquele país.

A segunda parte da discussão é referente aos artigos de revisão bibliográfica, os quais apresentam particularidades. O artigo “Hiperatividade e déficit de atenção – O tratamento prejudica o crescimento estatural?”¹⁰ tem como objetivo investigar se há um consenso na literatura a respeito de um único efeito colateral apenas, ao passo que os demais investigam todos os efeitos colaterais existentes. Além disso, “O Metilfenidato no Brasil: uma década de publicações”¹¹ apresentou uma proposta mais crítica aos efeitos colaterais veiculados na mídia e os documentos na literatura científica. Apesar das diferenças podemos observar semelhanças em algumas questões. A principal delas consiste nas referências para as revisões serem majoritariamente estrangeiras. Esse dado reflete a escassez de estudos nacionais na área, o que corrobora os achados desta revisão.

Concernente à classificação dos danos, apenas um artigo segrega os efeitos em curto e longo prazo, embora não conceitue tais termos, deixando mais uma vez o leitor à mercê de suposições de ordem temporal⁹. Há também o questionamento, por sua vez, de danos em maior e menor frequência em apenas um artigo analisado, os demais não fazem distinção¹¹.

Nessa revisão foram abordadas 25 publicações, sendo que duas não são artigos, e sim estudos científicos apresentados na *161st Annual Meeting of the American*

Psychiatric Association. As demais 23 publicações são artigos científicos, sendo apenas uma delas brasileira. Os desenhos de 22 estudos são variados havendo estudos de coorte e duplo cego entre outros, apenas um não é estudo primário, trata-se de uma revisão bibliográfica. As populações dos estudos analisados também são majoritariamente crianças, mas existem estudos em população de adolescente e de ratos. Nos estudos analisados, os medicamentos abordados são, em sua maioria, Metilfenidato, mas há referências em que outros medicamentos foram analisados. O estudo conclui, portanto, que inexistiu consenso na literatura a respeito desse efeito colateral, o déficit estatural¹⁰.

Em uma revisão com 31 artigos, 23 desses apresentam benefícios do uso do Metilfenidato e 13 abordam os danos. Vale ressaltar que 27 artigos foram direta ou indiretamente financiados por fabricantes dos medicamentos no Brasil, ou autores de alguns artigos são representantes destas empresas. Quanto a 72 reportagens, 29 apresentaram benefícios do uso do Metilfenidato para tratamento do TDAH e 16 informavam sobre danos, sendo explícito nestes a oposição ao uso do fármaco. Com isso, entende-se que a imprensa brasileira reproduz matérias já publicadas no exterior. Portanto, a produção de conhecimento abordado nas revisões, não reflete conclusões brasileiras¹¹.

CONCLUSÃO

Medicamentos são instrumentos de tratamento valiosos para vários transtornos mentais, sobretudo quando prescritores, pacientes e familiares têm boa noção do normal e patológico (especialmente na criança) e da prevenção quaternária. O uso do Metilfenidato no país é abundante, mas a produção nacional de conhecimento acerca dos efeitos do seu uso não corresponde, tanto em volume quanto em qualidade. Assim, urge a necessidade de mais pesquisas no Brasil, sobretudo ensaios clínicos e coortes utilizando amostras maiores, a respeito do cuidado integral e longitudinal das crianças com suspeita ou com diagnóstico apropriado de TDAH em uso de Metilfenidato. Bem como estudos que incluam crianças com diferentes subtipos desse transtorno e meios para melhor avaliar crianças diagnosticadas com TDAH, como o Questionário de Connors, que avalia a eficácia do uso de

Metilfenidato em crianças em idade escolar. Além disso, há necessidade de estudos que abordem assuntos menos estudados, como por exemplo, o efeito antidependência.

REFERÊNCIAS

1. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006, 991p.
2. Psychotropics substances: statistics for 2011 (Endereço na Internet). Estados Unidos da América: International Narcotics Control Board (atualizado em 09/2013; citado em 02/2014). Disponível em: <http://www.incb.org/incb/en/psychotropicsubstances/technical_reports/technical_reports_2012.html>.
3. Prescrição e consumo de Metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário (Endereço na Internet). Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Boletim de Farmacoepidemiologia SNGPC (atualizado em 12/2012; citado em 02/2014). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf>.
4. Desidério RCS, Miyazaki MCOS. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH): Orientações para a família. *Psicol Esc Educ* 2007;11:165-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-85572007000100018>
5. Santos LF, Vasconcelos LA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. *Psic Teor Pesq* 2010;26:717-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-37722010000400015>.
6. Segura ABJ. El TDHA, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, en las clasificaciones diagnósticas actuales (C.I.E.10, D.S.M.IV-R y C.F.T.M.E.A.-R 2000). *Norte Salud Mental* 2009;35:30-40.
7. Andrade ER, Scheuer C. Análise da eficácia do Metilfenidato: usando a versão abreviada do questionário de connors em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:81-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2004000100014>
8. Souza IGS, Serra-Pinheiro MA, Fortes D, Pinna C. Dificuldades no diagnóstico de TDAH em crianças. *J Bras Psiquiatr* 2007;56(Supl 1):14-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852007000500004>
9. Pastura G, Mattos P. Efeitos colaterais do Metilfenidato. *Rev Psiquiatr Clin* 2004;31:100-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832004000200006>
10. Damiani D, Damiani D, Casella E. Hiperatividade e déficit de atenção – O tratamento prejudica o crescimento estatural? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:262-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000300003>
11. Itaborahy C, Ortega F. O Metilfenidato no Brasil: uma década de publicações. *Cienc Saúde Colet* 2013;18:803-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000300026>
12. Szobot CM, Romano M. Co-ocorrência entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso de substâncias psicoativas co-ocorrência entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso de substâncias psicoativas. *J Bras Psiquiatr* 2007;56(Supl 1):39-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852007000500009>
13. Peixoto ALB, Rodrigues MMP. Diagnóstico e tratamento de TDAH em crianças escolares, segundo profissionais da saúde mental. *Aletheia* 2008;28:91-103.
14. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, Bierderman J, Rohde LA. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: A randomized clinical trial. *J Atten Dis* 2004;8:37-43. <http://dx.doi.org/10.1177/108705470400800201>
15. Koneski JAS, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: A Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy*

- Behav 2011;21:228-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.029>
- 16.Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA. Methylphenidate Combined with Aripiprazole in Children and Adolescent with Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Crossover Trial. *J Child Adoles Psych* 2009;24:428-34. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2009.0037>
- 17.Farias AC, Cunha A, Benko CR, McCracken JR, Costa MT, Faria LG, et al. Manganese in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Relationship with Methylphenidate Exposure. *J Child Adoles Psych* 2010;20:113-8. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2009.0073>.
- 18.Polanczyk G, Faraone SV, Bau CHD, Victor MM, Becker K, Pelz R, et al. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:1419-24. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30855>
- 19.Zeni CP, Guimarães AP, Polanczyk GV, Genro JP, Romano T, Hutz MH, et al. No Significant Association Between Response to Methylphenidate and Genes of the Dopaminergic and Serotonergic Systems in a Sample of Brazilian Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet* 2007;144:391-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30474>
- 20.Toassa G. Sociedade Tarja Preta: uma crítica à medicalização de crianças e adolescentes. *Rev Psicol* 2012;24:429-34.
- 21.Polanczyk G, Gene C, Genro JP, Guimarães AP, Roman T, Hutz MH, et al. Association of the Adrenergic α 2A Receptor Gene With Methylphenidate Improvement of Inattentive Symptoms in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:218-24. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.218>
- 22.Cavadas M, Pereira LD, Mattos P. Efeito do Metilfenidato no processamento auditivo em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:138-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100028>
- 23.Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP, et al. A Ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. *Interface Comunic Saude Educ* 2010;14:499-510. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832010005000003>
- 24.Menegassi M, Mello ED, Guimarães LR, Matte BC, Driemeier F, Pedrosa GL, et al. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:132-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009005000008>
- 25.Sucupira ASL, Frank T. Hiperatividade e déficit de atenção. *Trat Med Fam Comunid* 2012; 2:1924-34.
- 26.Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *J Pediatr* 2004;80(Supl 2):61-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572004000300009>
- 27.Biederman, J, Mike E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. *Am J Psychiatr* 2002;159:36-42. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.36>