

OMNIA

USO DA RITALINA (METILFENIDATO) E VENVANSE (DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA) NO TRATAMENTO DO TDAH

Centro Universitário de Adamantina
Revista Científica OMNIA Saúde
e-ISSN 1806-6763
<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.812>

Bruno César Sanchez Leirião¹,
Lorenzo Benito Caricilli¹,
Giovanna Silva Rodrigues^{1*}
Valter Dias da Silva¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
rodriguesgiovanna20@icloud.com

Recebido em: 31/07/2024

Aceito em: 01/10/2024

USE OF RITALIN (METHYLPHENIDATE) AND VYVANSE (LISDEXAMPHETAMINE DIMESILATE) IN THE TREATMENT OF ADHD

Resumo: Para a maioria dos indivíduos, os medicamentos estimulantes são uma forma segura e eficaz de aliviar os sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção com hiperatividade (TDAH). Assim, como os óculos ajudam as pessoas a focarem os olhos para ver, esses medicamentos ajudam os pacientes com TDAH a concentrar melhor seus pensamentos e a ignorar as possíveis distrações. Isso os torna mais capazes de prestar atenção e controlar seu comportamento. Estudos mostram que aproximadamente 80% dos pacientes com TDAH tratados com estimulantes melhoram muito quando a medicação e a dosagem apropriadas são determinadas. Partindo dessa premissa, vislumbra-se a importância de avaliar a eficácia dos principais medicamentos utilizados no Brasil nos últimos anos, o metilfenidato e a lisdexanfetamina no tratamento de portadores de TDAH, entendendo o mecanismo de ação desses fármacos, sua eficácia e possíveis interações. A revisão de literatura foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica em bases acadêmicas e científicas entre elas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, PubMed/MEDLINE, Google Acadêmico, Scielo, ScienceDirect, Pepsic, Associação Brasileira de Medicina e Associação Brasileira do Déficit de Atenção, o período compreendido das publicações foram os últimos 15 anos, utilizou-se os seguintes descritores: transtornos do déficit de atenção, hiperatividade, Ritalina, metilfenidato, Venvase, Lisdexanfetamina, tratamento do TDAH. O intuito principal do trabalho era tornar-se base de conhecimento para profissionais da saúde e pacientes com TDAH.

Palavras-chave: Anfetamina, Lisdexanfetamina, Ritalina, TDAH.

Abstract: For most individuals, stimulant medications are a safe and effective way to alleviate the symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Just as glasses help people focus their eyes to see, these medications help ADHD patients better focus their thoughts and ignore potential distractions. This makes them better able to pay attention and control their behavior. Studies show that approximately 80% of ADHD patients treated with stimulants improve significantly when the appropriate medication and dosage are determined. Based on this premise, it is important to evaluate the effectiveness of the main medications used in Brazil in recent years, methylphenidate and lisdexamfetamine, in the treatment of ADHD patients, understanding the mechanism of action of these drugs, their effectiveness and possible interactions. The work is a literature review, carried out through bibliographic research in academic and scientific databases, including: Virtual Health Library (VHL), LILACS, PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Scielo, ScienceDirect, Pepsic, Brazilian Association of Medicine and Brazilian Association of Attention Deficit. The publications covered

the last 15 years, and the following descriptors were used: attention deficit disorders, hyperactivity, Ritalin, methylphenidate, Venvase, Lisdexamfetamine, ADHD treatment. The main purpose of the work was to become a knowledge base for health professionals and patients with ADHD.

Keywords: Amphetamine; Lisdexamfetamine; Ritalin; ADHD.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tornou-se o transtorno psiquiátrico mais frequentemente diagnosticado e tratado na população pediátrica. Na década de 1980, o metilfenidato (MFD), um medicamento psicoestimulante, foi aprovado para o tratamento sintomático do TDAH. Desde então, tornou-se um dos medicamentos mais estudados e prescritos em crianças e adultos. O TDAH é um distúrbio neurocognitivo com alta prevalência mundial que

pode afetar até 10% da população geral¹.

De acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) e seguindo as diretrizes da prática clínica, o tratamento farmacológico do TDAH é recomendado como parte da abordagem multimodal integrada quando outros medicamentos são insuficientes. Atualmente, os dois medicamentos mais comercializados e utilizados no tratamento sintomático do TDAH em crianças com mais de 6 anos e em adolescentes são o metilfenidato (MFD), um medicamento psicoestimulante amplamente estudado, e mais recentemente a lisdexanfetamina (LDX). Portanto, o MFD é considerado um dos medicamentos de primeira linha no tratamento do TDAH e tem se mostrado eficaz na redução da hiperatividade-impulsividade e da falta de atenção, melhora do desempenho acadêmico, concentração, memória (especialmente memória de trabalho) e comportamento social².

Atualmente, os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no tratamento do TDAH são: metilfenidato de ação curta (Ritalina®, 3 a 5 horas); metilfenidato de ação prolongada (Concerta®, 10 a 12 horas, e Ritalina LA®, 6 a 8 horas); dimesilato de lisdexanfetamina (Venvanse®) e atomoxetina (Strattera®). Outras medicações possuem indicação pela Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA), por meio do uso *off label*, não possuindo indicação ou bula aprovada pela ANVISA no tratamento do TDAH³.

É preciso salientar que o mecanismo de ação do metilfenidato e das anfetaminas não foi completamente esclarecido, permitindo presumir que o efeito estimulante destes medicamentos ocorre através da inibição da recaptação da dopamina no núcleo estriado, impactando assim no aspecto cognitivo e comportamental. Na literatura, verifica-se que em torno de 20 a 35% dos pacientes sejam refratários e necessitem da associação de outros medicamentos de outras classes, como, por exemplo, os antidepressivos tricíclicos, entre eles a amitriptilina, imipramina e a nortriptilina, além da associação de outras terapias não medicamentosas⁴. Inúmeros estudos comprovam que o TDAH é capaz de causar comprometimento na qualidade de vida e nas relações interpessoais visto que são afetadas por inúmeras alterações, entre elas: padrão persistente de desatenção associado à comorbidades como transtorno opoissor ou de conduta, ao humor alterado, às crises de ansiedade, alterações psiquiátricas, vinculada aos transtornos

desenvolvimento invasivo, impulsividade e baixo rendimento escolar, associado aos quadros de inquietação psicomotora⁵. Todavia, é preciso contextualizar toda a história pregressa do paciente adulto ou pediátrico. Sendo assim, o diagnóstico envolve a análise de cada sintoma que ocorre com frequência nos sintomas acima citados, para ser considerado positivo⁵.

O objetivo deste trabalho foi descrever os principais aspectos a respeito do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, por meio de uma revisão de literatura, e com isso criar um guia atualizado a respeito do assunto, para consulta de profissionais da saúde, bem como para pacientes e familiares.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada por meio de levantamento de dados compreendidos através da busca em bases científicas e acadêmicas, sendo elas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, PubMed/MEDLINE, Google Acadêmico, Scielo, ScienceDirect, Pepsic, Associação Brasileira de Medicina e Associação Brasileira do Déficit de Atenção. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, compreendendo os artigos publicados nos últimos 10 anos, com exceção para inclusão de trabalhos clássicos sobre o assunto, houve certa prioridade para as publicações com focos na utilização dos medicamentos, os protocolos utilizados e as possíveis condutas clínicas. Foram utilizados os seguintes descritores: transtornos do déficit de atenção, hiperatividade, Ritalina, metilfenidato, Venvase, Lisdexanfetamina, tratamento do TDAH, *attention deficit hyperactivity disorder*, *Ritalin*, *methylphenidate*, *Venvase*, *Lisdexamfetamine*, *ADHD treatment*. Os operadores booleanos utilizados foram AND e, OR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na comunidade científica, há um consenso na definição do TDAH, em crianças. Trata-se de uma síndrome caracterizada pela tríade: hiperatividade, impulsividade e déficit de atenção e concentração. É preciso ressaltar que há uma vasta diversidade no que tange à avaliação da gravidade dos sintomas, bem como no julgamento da relevância clínica e nas diversas manifestações [6]. Em tempos atuais, os critérios diagnósticos são amplamente utilizados no enquadramento e na avaliação dos sintomas com associação ao TDAH, entre eles: DSM-V (proposto pela Associação Médica Americana)⁷ e o CID-10 (sistema de diagnóstico proposto pela Organização Mundial da Saúde)⁸.

A primeira apresenta critérios mais restritivos que a

segunda e, portanto, permite identificar um número menor de crianças: aquelas com TDAH mais grave. Seguindo uma abordagem fundamentalmente hierárquica, a CID-10 tende a excluir múltiplos diagnósticos; assim, por exemplo, aplicando o DSM-IV, uma criança pode ser diagnosticada com TDAH e transtorno de conduta, enquanto que, aplicando-se a CID-10 ela seria diagnosticada apenas com transtorno de conduta [9]. E novamente, para o diagnóstico de Transtorno Hiperativo, a CID-10 exige a presença tanto de desatenção quanto de hiperatividade e impulsividade. Portanto, crianças com TDAH com predominantemente déficit de atenção ou tipo hiperativo/impulsivo são consideradas subclínicas conforme a CID-10, que também está condicionada por atitudes científico-culturais (por exemplo, na Europa prefere-se o primeiro, nos EUA o segundo), resultando, portanto, em diferenças significativas no processo diagnóstico-terapêutico global que a criança pode sofrer para ser submetida³.

Existem inúmeros fatores etiológicos potenciais associados ao TDAH e entre estes estão os fatores: genéticos, perinatais, psicossociais, ambientais, dietéticos, estruturais cerebrais e neurobiológicos. Ao nível do córtex frontal e dos núcleos basais, cujas funções são moduladas pela dopamina, norepinefrina e serotonina, foram demonstradas anomalias estruturais e funcionais do sistema dopaminérgico em pacientes com TDAH⁹.

O papel da dopamina apoia, de fato, as manifestações de falta de atenção e hiperatividade, como a impulsividade da serotonina, e o excesso de norepinefrina as manifestações de agressão. Além disso, existem inúmeras evidências de que medicamentos capazes de modular os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico são capazes de melhorar a hiperatividade, a impulsividade e a atenção. No entanto, não há evidências de eficácia clínica de medicamentos que bloqueiam a recaptação de serotonina (ISRS) nos sintomas de TDAH⁹.

Em termos globais, a prevalência de TDAH associado em crianças e adolescentes está em torno de 3 a 8%, consoante ao sistema de classificação a ser utilizado. Mesmo com TDAH vinculado à infância, não é raro que este trânsito seja identificado em outras faixas etárias. Estudos comprovam a continuidade do transtorno na idade adulta, apresentando uma estimativa entre 2,5% a 3%. No Brasil, a prevalência é a mesma encontrada em todo o mundo. Em nosso país, 7,6% das crianças e dos adolescentes na faixa entre 6 e 17 anos apresentam TDAH, bem como 5,2% entre 18 e 44 anos e 6,1% dos indivíduos maiores de 44 anos¹⁰.

Embora o TDAH seja considerado internacionalmente um dos problemas comportamentais mais frequentes da idade de desenvolvimento, as estimativas de prevalência variam consideravelmente (entre 1 e 24%) dependendo do contexto geográfico e social, da idade

e do sexo da população observada, dos critérios diagnósticos utilizados e da experiência dos profissionais que realizam o diagnóstico operadores¹⁰. Independentemente da idade de início do TDAH, a criança só chega à observação do especialista quando está em idade escolar, sendo, portanto, os professores que relatam o comportamento anômalo do aluno¹¹.

Os sintomas são, portanto, facilmente influenciados pelo ambiente em que a criança se encontra. O TDAH é mais frequente em homens do que em mulheres (proporção 5 a 9/1). Diogo e colaboradores realizaram estudos epidemiológicos formais, via questionário submetido a professores do ensino primário, que destacaram uma prevalência de TDAH na população escolar de (4%)¹².

Como não existem medidas biológicas disponíveis para o TDAH, o diagnóstico é baseado em critérios clínicos que avaliam os sintomas comportamentais. Como estes últimos são numerosos, as dificuldades diagnósticas diferenciais são numerosas, assim como as avaliações de operadores individuais podem ser diferentes. Neste sentido, foram elaborados protocolos de diagnóstico específicos que incluem, para além do exame médico e neurológico, o exame psicológico e a avaliação das capacidades cognitivas e de aprendizagem da criança, também uma entrevista estruturada com pais e professores, e eventualmente também com outros adultos com quem a criança mantém relações prolongadas¹³.

Em relação a abordagem terapêutica, existem duas modalidades para o TDAH: a farmacológica, com psicoestimulantes e a comportamental, com diversas intervenções psicossociais. Existem também diferenças entre a Europa e os EUA no que diz respeito à abordagens terapêuticas. Na Europa, onde a prescrição também é restrita devido a regulamentações regulatórias, as diretrizes preveem inicialmente intervenções psicossociais (modificações comportamentais, terapia cognitiva, terapia familiar). Nos EUA, porém, a indicação do tratamento farmacológico prevaleceu desde o início. No entanto, para ambas as abordagens existem uma grande variabilidade quanto à duração da terapia, observação, taxa de eficácia e critérios utilizados para a sua estimativa. O metilfenidato, um psicoestimulante que aumenta a liberação e recaptação de dopamina, e a atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, são os medicamentos disponíveis na para o tratamento do TDAH¹⁴.

Segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade pode ser apresentado de três maneiras: o domínio de desatenção, que chega de 20 a 30% dos casos; o domínio da hiperatividade-impulsividade (15%) ou

a combinação, representada pela maioria dos casos (entre 50% e 75% dos casos)¹⁰. Com o decorrer do tempo, pode ocorrer mudança na apresentação clínica, ocorrendo entre 3% e 8% da população mundial, sendo a maior prevalência no gênero masculino. Os principais sistemas de classificação de diagnóstico são: 1) Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, décima edição (CID-10), relativamente ao código F90, conforme publicação da Organização Mundial de Saúde (OMS) [10]; 2) Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5) [10], da Associação Americana de Psiquiatria (APA)⁷.

É preciso salientar que o sistema de classificação diagnóstica é bem similar, contudo, os critérios da APA encontram-se mais atualizados do que os critérios estabelecidos na CID-10, pela OMS. No Brasil, os critérios estabelecidos para diagnosticar o TDAH, aceitos pelo Ministério da Saúde, são norteados pelas recomendações da CID-10. No quadro 1 é possível visualizá-los de forma sintetizada¹⁰.

Os critérios preconizados pela CID-10 estabelecem a desatenção excessiva, a hiperatividade e a impulsividade e que estas possam ser identificadas em diversas situações no período de ao menos seis meses, ocorrendo antes dos seis anos. Em contrapartida, o DSM-5, estabelece que as mesmas características podem ser encontradas até os 12 anos. Verifica-se também que tais deficiências ocorram em dois ou mais ambientes, como, por exemplo, a casa, escola e ambiente clínico. Dessa forma, deve ser visualizado um comprometimento clínico significativo que atinge o funcionamento social, ocupacional e acadêmico⁶.

Botelho e Barros¹⁴ afirmam que de acordo com DSM-V, há 3 subtipos de TDAH com sintomas particulares: 1) Tipo predominantemente desatento (27% dos casos), estabelecido quando há seis ou mais sintomas de desatenção, com menos de seis sintomas de hiperatividade-impulsividade; 2) Tipo predominantemente hiperativo-impulsivo (18% dos

Quadro 1. Características e comportamentos frequentes do TDAH.

<p>Definição: Esse grupo de transtornos é caracterizado por início precoce, uma combinação de comportamento hiperativo e pobremente modulado com desatenção marcante e falta de envolvimento persistente nas tarefas, conduta invasiva nas situações e persistência no tempo dessas características de comportamento.</p>
<p>Características: Transtornos hipercinéticos sempre têm início em fases iniciais do desenvolvimento, usualmente nos primeiros cinco anos de vida. Suas principais características são falta de persistência em atividades que requeiram envolvimento cognitivo e uma tendência a mudar de uma atividade para outra sem completar nenhuma, juntamente com movimentos excessivos do corpo de forma descoordenada. Esses problemas usualmente persistem através dos anos escolares e mesmo na vida adulta, embora muitos indivíduos afetados mostrem uma melhora gradual no controle dos movimentos hipercinéticos e na atenção.</p>
<p>Características adicionais: Crianças hipercinéticas são assiduamente imprudentes e impulsivas, propensas a acidentes e incorrem em problemas disciplinares por infrações não premeditadas de regras (em vez de desafio deliberado). Seus relacionamentos com adultos são, com frequência, socialmente desinibidos, com uma falta de precaução e reserva normais; elas são impopulares com outras crianças e podem se tornar isoladas. Comprometimento cognitivo é comum e atrasos específicos do desenvolvimento motor e da linguagem são desproporcionalmente frequentes.</p>
<p>Complicações secundárias: Incluem comportamento antissocial e baixa autoestima. Em consonância, há considerável sobreposição entre hipercinésia e outros padrões de comportamento destrutivos, tais como o “transtorno de conduta não socializado”. Todavia, evidências atuais favorecem a separação de um grupo no qual a hipercinésia é o problema principal.</p>
<p>Diferenças entre gêneros: Transtornos hipercinéticos são mais frequentes em meninos do que em meninas. Dificuldades de leitura associada a outros problemas escolares são comuns.</p>

Fonte: CID-10 – OMS, 1993 [8].

casos), deve ocorrer por mais de seis meses (menos de seis sintomas de desatenção); 3) Tipo combinado (55%), apresentando sintomas hiperativos-impulsivos e desatentos, verificado quando há seis ou mais sintomas de desatenção e seis ou mais sintomas de hiperatividade-impulsividade.

Diagnosticar o TDAH nem sempre é fácil e é por isso que o especialista deve estar atento a todos os elementos presentes no paciente e a condições que possam ser semelhantes aos sintomas do distúrbio (quadro 2) ou ainda às comorbidades que complicam o diagnóstico (quadro 3)².

Quadro 2. Principais condições que podem se assemelhar a sintomas de TDAH.

Condição	Sinais e sintomas <i>não</i> característicos de TDAH
Desordens psiquiátricas	
Transtorno de Ansiedade Generalizada	Preocupação incontrolável por seis ou mais meses; falta de energia; humor ansioso e sintomas de ansiedade somática.
Transtorno Obsessivo Compulsivo	Presença de obsessões ou compulsões que interferem no nível de funcionamento.
Transtorno Bipolar I ou II (episódio maníaco ou hipomaníaco)	Sintomas psicóticos; discursos sob pressão de grandiosidade.
Transtorno do Espectro do Autismo	Comprometimento qualitativo nas interações sociais, comunicação ou comportamentos excêntricos.
Transtorno Opositivo Desafiador	Perda da paciência; irritabilidade.
transtorno de tique/síndrome de Tourette (TS).	Presença de tiques vocais ou motores
Relacionado a medicamentos	
Medicamentos com efeito colateral de entorpecimento cognitivo (como o uso de estabilizadores de humor).	
medicamento com ativação psicomotora (por exemplo descongestionantes, beta-agonista)	
Condições médicas gerais	
Disfunção tireoidiana	Os níveis de TSH indicam hipotireoidismo ou hipertireoidismo
Hipoglicemia	Níveis anormalmente baixos de glicose no sangue confirmam o diagnóstico.
Distúrbios do sono	A avaliação do laboratório do sono confirma o diagnóstico

Fonte: Diretriz canadense¹⁵.

Quadro 3. Comorbidades que podem complicar a avaliação e o tratamento do TDAH.

Problemas psiquiátricos	Aspectos clínicos a serem considerados
Alterações de humor	
Depressão severa	Recomenda-se que seja tratado primeiro o distúrbio mais prejudicial. A depressão moderada a grave deve ser tratada primeiro e a tendência ao suicídio deve ser avaliada em todos os casos. Distímia e depressão leve podem se beneficiar primeiro com o tratamento do TDAH. Os estimulantes podem ser combinados
Transtorno Bipolar	Recomenda-se tratar primeiro o transtorno bipolar. O tratamento do TDAH pode ser oferecido quando o transtorno bipolar estiver estabilizado.
Transtornos de ansiedade	
Transtorno de ansiedade generalizada Transtorno de pânico Fobia social Transtorno obsessivo -compulsivo (TOC) Transtorno de estresse pós-traumático	Tratar primeiro o distúrbio mais prejudicial. Alguns pacientes podem apresentar agravamento da ansiedade. Os tratamentos de TDAH podem ser menos tolerados em alguns indivíduos dessa população. Observar as possíveis interações farmacológicas com medicamentos metabolizados através do sistema CYT2D6.

Transtorno do espectro do autismo	Os tratamentos para TDAH podem ser menos tolerados em alguns indivíduos dessa população, mas podem ser muito úteis no manejo geral. Consultar um especialista para intervenções específicas.
Transtornos psicóticos	Tratar primeiro o transtorno psicótico. Consultar um especialista: o tratamento do TDAH pode desencadear uma recaída psicótica em um paciente predisposto. Pacientes estáveis que estão em remissão podem se beneficiar do tratamento de TDAH.
Transtorno de oposição Transtorno de conduta	Tratar ambas as condições. O transtorno de oposição precisa de intervenções psicossociais. Os casos moderados e graves podem exigir combinações de psicostimulantes e um agonista Alfa 2. A adição de um antipsicótico pode melhorar os sintomas de transtorno de conduta, de acordo com alguns casos citados na literatura.
Epilepsia	Tratar primeiro a epilepsia, depois o TDAH. Um novo início de convulsão deve ser tratado com medicação antiepiléptica.
Tiques	A adição de antipsicótico pode ser necessária em casos graves.
Apneia do sono	Tratar primeiro o distúrbio primário. Os psicostimulantes podem reduzir a sonolência residual e melhorar a função diária na apneia do sono e narcolepsia, com ou sem TDAH.
Problemas cardiovasculares	Recomenda-se realizar um exame físico antes do tratamento (PA, pulso e ausculta cardíaca). Em caso de história cardíaca positiva ou doença cardíaca estrutural, consultar um especialista. Controlar sinais vitais e os efeitos colaterais cardíacos durante o tratamento
Obesidade	Discutir hábitos saudáveis de alimentação e sono. Introduzir a prática de exercícios. O tratamento do TDAH pode melhorar a capacidade do paciente de implementar mudanças no estilo de vida.
Outros problemas	
Transtornos de aprendizado	O tratamento do TDAH pode melhorar a atenção, permitindo a melhora nas habilidades de aprendizagem. Adaptações escolares, estudo e habilidades organizacionais acadêmicas devem ser consideradas e oferecidas quando necessário.
Transtorno de fala	Consultar um fonoaudiólogo para intervenções específicas.
Dispraxia	Consultar um terapeuta ocupacional e/ou fisioterapeuta para intervenções específicas.

Fonte: Diretriz canadense¹⁵.

O metilfenidato (MPH) (Ritalina®) trata-se de um psicoestimulante, um éster metílico do ácido acético α -fenil-2 piperidina. Sua estrutura química (figura 1) é composta por um grupo de fenetilamina (farmacóforo), responsável por se ligar aos transportadores de dopamina e noradrenalina. O sal

encontrado em todas as formulações comerciais é o cloridrato de metilfenidato. Sua forma molecular possui maior solubilidade aquosa, com estabilidade oxidativa, tornando-o biodisponível. Atualmente é a substância mais utilizada no tratamento de TDAH¹⁶.

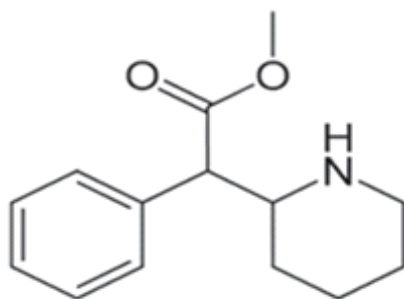


Figura 1. Estrutura química do metilfenidato (MPH)

Fonte: Costa¹⁷.

O metilfenidato atua diretamente no sistema nervoso central, para inibir a recaptação da noradrenalina e dopamina, ou seja, nesses casos, os fármacos impedem o transporte dessas catecolaminas de volta para as terminações nervosas, como pode ser visto na figura 2. Sendo assim, os neurotransmissores permanecem ativos por um maior tempo na fenda sináptica, permitindo assim, ao paciente, o aumento da sua concentração, coordenação motora, motivação, excitação mental e física¹⁸.

crianças, as concentrações sanguíneas máximas são atingidas aproximadamente duas horas após a administração oral, com duração de ação de 1-4 horas e meia-vida de 2-3 horas. A relação dose/resposta do medicamento é muito variável e está associada à fase de aumento dos níveis sanguíneos do medicamento, concluindo-se, portanto, que a posologia deve ser individualizada. O medicamento está disponível em comprimidos de liberação rápida de 10 mg (Ritalina-Novartis), enquanto em outros países, como a Inglaterra, está disponível em comprimidos de

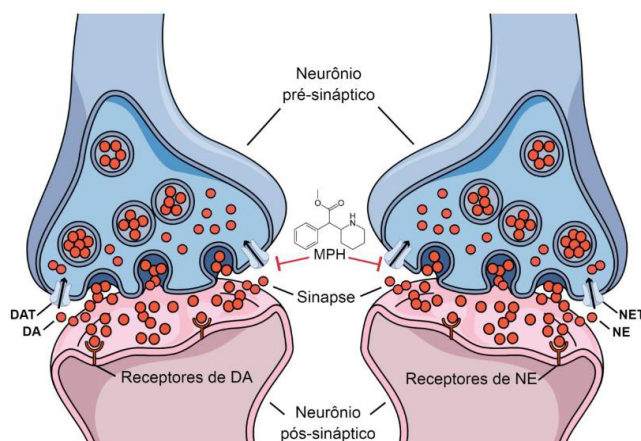


Figura 2. Mecanismo de ação do metilfenidato.

Inibição da recaptação de dopamina (DA) e noradrenalina (NE) a partir do espaço extracelular para o neurônio pré-sináptico através do bloqueio dos transportadores de DA e NE (DAT e NET, respectivamente). Esse processo leva ao aumento da concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica, amplificando a neurotransmissão. Figura criada na plataforma Mind the Graph¹⁷.

O metilfenidato é encontrado na forma de comprimidos ou cápsulas de liberação modificada, em diferentes concentrações, devidamente prescritas por médicos, após extensa avaliação do paciente, com diagnóstico e plano terapêutico estabelecido, deve ser administrado por via oral. Em

liberação rápida, nas concentrações de 5, 10 e 20 mg¹⁹. Considerando o perfil cinético e dinâmico, é necessária a administração de múltiplas doses diárias. Normalmente, inicia-se com uma dosagem de 5 mg duas vezes ao dia, que pode depois ser aumentada até 60 mg/dia em 2-3 administrações. As formulações de liberação modificada permitem a liberação imediata do metilfenidato, seguida pela liberação lenta da porção restante do medicamento, permitindo a administração uma vez ao dia. Após a descontinuação, algumas crianças podem apresentar efeito rebote com exacerbação de distúrbios comportamentais. Este efeito pode ser prevenido com um esquema terapêutico que envolve uma dosagem mais elevada

pela manhã seguida de doses mais baixas durante o dia, ou utilizando formulações de liberação controlada¹⁷.

Os resultados de estudos clínicos controlados demonstraram que a administração de metilfenidato é eficaz em aproximadamente 70% das crianças com TDAH. O início do efeito da droga é rápido; às vezes é possível notar melhorias desde o primeiro dia de administração. Uma semana de tratamento é geralmente suficiente para obter benefícios mensuráveis também no contexto escolar, como por exemplo: aumento da atenção, capacidade de completar tarefas atribuídas e organização da escrita, bem como redução da impulsividade, distração e interações interpessoais conflituosas. Nos estudos realizados até agora, constatou-se que a mesma dose de metilfenidato pode, no entanto, produzir alterações positivas, negativas ou nenhuma alteração em diferentes crianças com TDAH, dependendo do método de avaliação utilizado²⁰.

Este paradoxo destaca a heterogeneidade das medidas utilizadas até agora nos ensaios clínicos, que vão desde uma percepção subjetiva de melhoria pelos pais, até avaliações clínicas ambulatoriais, até a análise do desempenho acadêmico da criança. Deve-se considerar também que aproximadamente 30% das crianças com TDAH não respondem ao metilfenidato¹⁴.

Os fatores que parecem limitar a eficácia do medicamento são o predomínio de ansiedade e depressão no quadro sintomático (sintomas que o metilfenidato melhora em crianças com TDAH), a concomitância de lesões orgânicas e de neurodesenvolvimento e a presença de condições socioeconômicas e ambientais desfavoráveis. Todos os elementos que também levam à dificuldade e heterogeneidade da definição diagnóstica desta síndrome. Embora a eficácia a curto prazo esteja bem documentada, poucos estudos analisaram até agora os efeitos a longo prazo do metilfenidato. Os resultados obtidos são bastante desanimadores, pois não demonstraram uma melhor integração social ou a obtenção de níveis de escolaridade mais elevados nos pacientes tratados em comparação com os outros. Conclui-se que as evidências atualmente disponíveis apoiam o uso do medicamento apenas por um curto período e como parte de uma terapia que não é apenas farmacológica¹¹.

Uma avaliação cuidadosa dos efeitos colaterais requer a separação destes últimos dos sintomas da síndrome, que em muitos casos se sobrepõem. Os

efeitos adversos mais comuns do metilfenidato são diminuição do apetite, perda de peso e dor abdominal. Os menos comuns são: dor de cabeça, irritabilidade, insônia, ansiedade e tendência ao choro. Raras, embora documentadas, são a neutropenia e a eosinofilia. O uso prolongado pode interferir no crescimento, portanto, a altura e o peso devem ser monitorados. Este efeito, que não parece influenciar a altura e o peso finais na idade adulta, pode ser minimizado suspendendo o medicamento por períodos maiores ou menores¹⁶.

Em fevereiro de 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA recomendou uma advertência, descrevendo os riscos cardiovasculares dos medicamentos estimulantes utilizados para tratar o TDAH. Crianças mais novas (menores de 6 anos) e pacientes com retardo mental parecem estar em maior risco de eventos adversos. O metilfenidato pode interferir no efeito de medicamentos que atuam no sistema nervoso central (sedativos, anticonvulsivantes e antidepressivos). O uso concomitante de descongestionantes nasais que contenham estimulantes (como a pseudoefedrina) também requer cautela: o efeito aditivo pode provocar taquicardia e palpitações. O metilfenidato não deve ser tomado se tiver glaucoma, tiques, síndrome de Tourette, ansiedade grave, tensão ou agitação, ou se tiver tomado um inibidor da MAO nos últimos 14 dias²¹.

Consoante Pastura e Mattos²², antes de iniciar o uso do metilfenidato, é importante informar sobre: alergia ao princípio ativo, seus excipientes, outros medicamentos ou qualquer alimento, ou substância; uso de medicamentos, fitoterápicos e suplementos tomados, mencionando nomeadamente antidepressivos, medicamentos para a tensão arterial, anticoagulantes, medicamentos contra constipações ou alergias à base de descongestionantes e anticonvulsivantes; possua ou se existem casos na família de glaucoma, tiques ou síndrome de Tourette, formas graves de ansiedade, tensão ou agitação, problemas cardiovasculares, pressão arterial elevada, depressão, doença mental, transtorno bipolar, psicose, epilepsia ou convulsões; casos de morte súbita na família; casos de eletroencefalogramas anormais; casos de pensamentos ou instintos suicidas (mesmo entre familiares); abuso de drogas ou álcool; gravidez ou amamentação.

Caso o paciente necessite de procedimentos cirúrgicos que envolvam anestesia, o médico deve ser

devidamente informado, visto que esta substância pode acarretar alterações na elevação da pressão arterial (PA) e na frequência cardíaca (FC)²³.

Em 26 de fevereiro de 2007, a FDA dos EUA aprovou o dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX) para o tratamento de TDAH, cedendo o direito de fabricação e comercialização do Vyvanse a Shire Pharmaceuticals [24]. Em 2010, no Brasil, a ANVISA permitiu a comercialização do medicamento Lisdexanfetamina, através do nome comercial Venvanse®²⁵.

A LDX é um enantiômero único - (dextro) anfetamina - com fórmula molecular: C₁₅H₂₅N₃O, massa molar de 263,37 g/mol. [24]. O mecanismo de ação da LDX tem como base a liberação de catecolaminas e a inibição de captura destas. Com a hidrólise, a ad-anfetamina, liberada, atua na liberação de dopamina e norepinefrina, inibindo a monoamina oxidase (MAO), dos transportadores de norepinefrina (NET), ocasionando assim na ação estimuladora do SNC (Figura 3)^{26,28}.

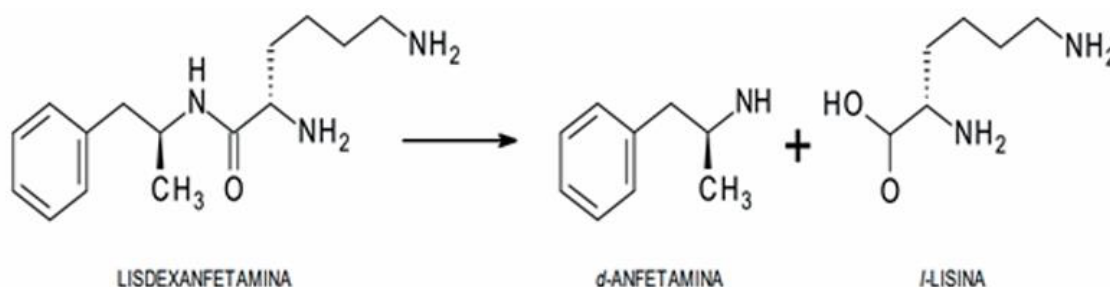


Figura 3. Estrutura Química e hidrólise

Fonte: Oliveira et al.²⁷.

Por ser derivada da anfetamina, esta substância possui um mecanismo de ação similar, que ocorre através da liberação de catecolaminas e da inibição da recaptção. Age através da liberação de dopamina e norepinefrina, bem como na inibição da monoamina oxidase e dos transportadores de norepinefrina, por meio do estímulo do sistema nervoso central (SNC)²⁸.

Por meio de uma administração oral, a absorção ocorre no lúmen do trato gastrointestinal, através dos carregadores, um transporte mediado e presente no intestino delgado. Por ser uma propriedade físico-química com alta solubilidade aquosa e baixa lipofilia, propõe uma baixa difusão passiva por meio da membrana, liberando o aminoácido essencial lisina, que será transportada principalmente a Peptidetransporter 1 (PEPT1), a qual não é afetada pela ingestão de alimentos²⁹.

Já que não pode ser metabolizada pelo sistema do citocromo P450, a LDX possui menor ocorrência para

interações com outros fármacos, não sendo afetado por variações na absorção associadas ao pH gástrico, também não possui interação com alimentos, contudo pode delongar em até uma hora o tempo, para o alcance dos níveis plasmáticos máximos³⁰.

O dimesilato de lisdexanfetamina, foi o primeiro pró-fármaco estimulante de longa duração no tratamento do TDAH tanto para crianças, adolescente e adultos. Trata-se de um composto farmacológico inativo que após sofrer uma biotransformação metabólica, torna-se um fármaco ativo (o metabolito ativo D-anfetamina é liberado de forma enzimática a partir da molécula precursora no sangue)³¹.

Desde o ano de 2010, a ANVISA permite que o Venvanse® seja comercializado, atuando como uma substância estimulante SNC, sendo utilizado para o TDAH em pacientes maiores de seis ano, visando aumentar a capacidade de concentração, sendo uma opção eficaz nos casos em que há falha terapêutica na

utilização do metilfenidato e da compulsão alimentar²⁵.

Autores como Takeda³² afirmam que utilizar de forma abusiva a LDX, fornece inúmeros riscos à saúde do paciente e pode levá-lo à dependência psicológica em diferentes níveis. Em matéria realizada pela Revista Veja, divulgou-se dados importantes que revelam que a venda do Venvanse® dobrou após o ano de 2020, como pode ser visto na figura 4³³.

Uma das vantagens da utilização do Venvase é a duração dos efeitos terapêuticos, o que tem sido extremamente relevante para os médicos na escolha do tratamento individualizado para indivíduos com TDAH. Em estudos realizados nos EUA, encontraram-se benefícios relatados como contínuos no último momento diário avaliado (13 horas após dose em crianças e 14 horas pós-dose em adultos). Já em estudos realizados em países europeus, verificou-se que os efeitos da LDX permanecem na extensão do dia, ou seja, 3, 7 ou 11 h após a dose²⁸.

EM DISPARADA

Venda* do Venvanse dobra após 2020; outros remédios de TDAH têm alta

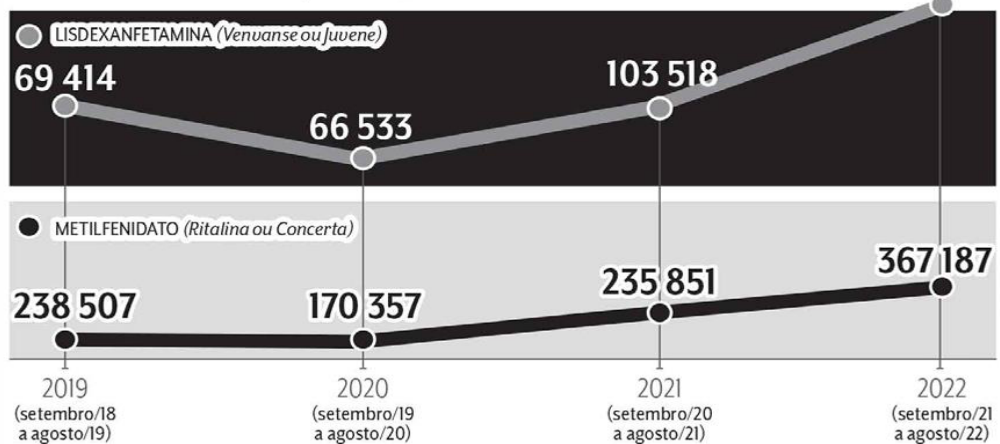


Figura 4. Venda do Venvanse® em disparada.

Fonte: Revista Veja³³.

Como salientado anteriormente, a LDX vem sendo muito útil naqueles pacientes em que ocorreram falhas terapêuticas após o uso de metilfenidato. Porém, observaram-se adversos como, por exemplo, o distúrbio do sono, irritabilidade e perda de apetite, sintomas frequentes e menos tolerados²⁴.

Como frisado acima, o medicamento pode causar doping e dependência química, sendo assim, o médico deve ser avisado nos casos em que o paciente faz uso abusivos de álcool ou é dependente, o mesmo se aplica àqueles pacientes que fazem uso de medicamentos de prescrição ou de drogas, é necessário avisar quando há histórico dessas circunstâncias em familiares³⁴.

Antes de ser indicado, o médico deve ser devidamente avaliado, com foco naqueles que apresentam problemas cardíacos. O tratamento com o Venvanse pode ser suspenso por um período para a análise dos sintomas do TDAH, na verdade, é primordial que o médico faça exames regulares, avaliando a pressão arterial (PA), batimentos cardíacos, peso, altura entre outros, durante o tratamento com o Venvanse e interrompido caso verifique -se que essa substância esteja causando prejuízos aos pacientes³⁵.

Sintomas como dor no peito, respiração curta e desmaios podem ser indicativos de problemas cardíacos, com probabilidade maior em adultos do que em crianças. Deve-se dar especial atenção também a novos sinais e sintomas, com especial atenção aos problemas mentais (ver ou ouvir coisas que não são reais, acreditando nelas). Alguns sintomas evidenciados em crianças durante o tratamento do Venvanse incluem: irritabilidade,

insônia, perda de peso, vômitos, boca seca, perda de apetite, tonturas, dor abdominal superior e dependência psicológica³².

Infelizmente estatísticas apontam um uso crescente da medicação, mesmo desvinculado a diagnósticos e da devida prescrição médica, devido às propriedades psicoestimulantes. Um grupo populacional enquadrado nessa situação, são os estudantes, que utilizam a substância com a finalidade de aprimoramento cognitivo³⁶.

Verificou-se que o metilfenidato é eficaz e bem tolerado pelos pacientes, sendo considerado o medicamento de primeira escolha no TDAH, todavia há a necessidade de que haja titulação na dose no início do tratamento, podendo ajustá-la durante o tratamento consoante as respostas do paciente, visto que, os efeitos adversos variam de paciente para paciente³⁷.

Em inúmeros estudos clínicos há a recomendação da utilização do metilfenidato, a qual é considerada uma terapêutica padrão ouro, sendo necessário iniciar o tratamento na infância ou adolescência, acreditando-se que o medicamento a longo prazo influencia positivamente no neurodesenvolvimento, criando assim processos de adaptação cerebral com administração crônica, nas fases que em ocorre o desenvolvimento cerebral³⁸.

Por meio de um estudo observacional e analítico Villalobos e colaboradores³⁹ avaliaram a intensidade dos sintomas do TDAH, bem como, a qualidade de vida relacionada à saúde entre dois grupos de crianças, um que faziam uso da substância metilfenidato e o outro não, observou-se que os sintomas do transtorno se

tornavam menos intensos em indivíduos que faziam a utilização, apresentando também melhora significativa apenas na dimensão escolar.

No que diz respeito à eficácia e à segurança da LDX em crianças na faixa etária dos 4 aos 5 anos, num período de seis semanas, parte dos pesquisados utilizou placebo e outros o fármaco. Verifica-se que a tolerabilidade e a eficácia do tratamento foram observadas, verificando melhoras significativas nos sintomas do TDAH, portanto, se conclui que a substância é eficaz e segura. Uma comparação entre as substâncias metilfenidato e LDX, em doses flexíveis de 18-72 mg e 30-70 mg, respectivamente, e forçadas 72mg e 70 mg em adolescentes na faixa etária dos 13 aos 17 anos, portadores de TDAH. Nesse estudo, conclui-se que a LDX é superior ao metilfenidato no estudo de dose forçada, porém não no estudo e na dose flexível. Verificou-se também que ambas as substâncias apresentam segurança e eficácia no tratamento do TDAH, portanto, são adequadas à terapêutica¹¹.

CONCLUSÃO

O tratamento do TDAH pode exigir uma abordagem terapêutica, após uma terapia psicodinâmica, bem como a abordagem farmacológica. A droga mais recomendada pelos estudos é o metilfenidato (Ritalina®), juntamente com vários tipos de anfetaminas, destacando-se também o crescente uso de LDX.

Em qualquer caso, os melhores resultados terapêuticos resultam da capacidade dos médicos e famílias para poder desenvolver, durante um acompanhamento prolongado, um equilíbrio risco-benefício correto para o desenvolvimento do indivíduo com TDAH. Assim, é fundamental saber distinguir se, para efeitos deste desenvolvimento, é mais favorável ao tratamento farmacológico prolongado com estimulantes ou intervenções terapêuticas e comportamentais que não sejam farmacológicos.

Segundo os estudos verificados, entre 70% e 80% das crianças respondem positivamente aos tratamentos, melhorando a capacidade de concentração, de aprender, de se relacionar com outras crianças e com professores, para controlar o seu próprio comportamento impulsivo. É essencial para um resultado bem-sucedido da terapia um relacionamento prolongado com o psiquiatra infantil, tanto pela criança e quanto pela família, para desenvolver técnicas de manejo de forma concomitante.

O metilfenidato e a LDX são utilizados no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Mais precisamente, o uso deve ser reservado apenas para crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos. Ressaltando-se que seu uso só deve ser feito após a tentativa de outras abordagens terapêuticas não farmacológicas, como terapia de suporte e comportamental. Além disso, esses fármacos devem ser feitos como parte de um programa terapêutico que inclua terapias psicológicas, educacionais e sociais.

O uso de tratamento farmacológico, em qualquer caso, deve ser o resultado de um diagnóstico cuidadoso, que se baseia na execução de inúmeros testes, que permitem avaliar todas as possibilidades de minimizar o risco do tratamento em si e estabelecer a adequação terapêutica da droga.

REFERÊNCIAS

- [1] ABDA Associação Brasileira do Déficit de Atenção. Tratamento [Internet]. Rio de Janeiro: ABDA; 2017.
- [2] Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDA, TDAH) - Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDA, TDAH) - Manuais MSD edição para profissionais; [citado 29 abril de 2024]. DOI: <https://www.msdmmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/disturbios-de-aprendizagem-e-desenvolvimento/transtorno-de-deficit-de-atencao-hiperatividade-tda,-tdah>.
- [3] Nascimento MH, Fernandes RM, Barbosa AD. Lisdexanfetamina comparada a metilfenidato ou antidepressivos no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás Candido Santiago [Internet]. 2022; 8(e 8 0 0 1 1): 1 - 1 7 DOI: <https://doi.org/10.22491/lisdexanfetamina>.
- [4] Padilha SCOS. Revisão sistemática com meta-análise da eficácia e segurança de medicamentos para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes. Mol Neurobiol [Internet]. 13 de outubro de 2016: 54(9):6655–69. DOI: <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/handle/1884/47332>
- [5] Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Diretriz de prática clínica para diagnóstico, avaliação e tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes. Pediatría [Internet]. 2019;144(4):e20192528. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570648/>
- [6] Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. Ministério da Saúde; [citado 29 abril 2024]. Transtorno Do Déficit De Atenção Com Hiperatividade. Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS, nº 14, de 29 de julho de 2022. DOI: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudefegis/saes/2022/poc0014_03_08_2022.html
- [7] American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. 5ªed. Porto Alegre: ART E M E D ; 2 0 1 4 . DOI: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>.

- [8] Almeida MS, Sousa Filho LF, Rabello PM, Santiago BM. Classificação Internacional das Doenças - 11ª revisão. Rev Saude Publica [Internet]. 14 dez 2020 [citado 29 abril 2024]; 54:104. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002120>.
- [9] Lavagnino NJ, Barbero S, Folguera G. Caracterização, alcances e dificuldades das “bases biológicas” do Transtorno por Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Uma abordagem a partir da Filosofia da Biologia. Physis [Internet]. 24 maio 2018 [citado 30 abril 2024];28(1-32). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-73312018280110>.
- [10] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) Ministério da Saúde. 2022; Brasília – DF.
- [11] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Ministério da Saúde. 2021; Brasília – DF.
- [12] Diogo MCS, Akerma N LPF, Borsa J C. Sintomas de hiperatividade e déficit de atenção em uma amostra de crianças escolares Brasileiras. Contextos Clin [Internet]. 15 mar 2021;(3):828-48. Disponível em: <https://doi.org/10.4013/ctc.2020.133.06>.
- [13] Larroca LM, Domingos NM. TDAH - Investigação dos critérios para diagnóstico do subtipo predominantemente desatento. Psicol Esc Educ [Internet]. Jun 2012;16(1):113-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-85572012000100012>.
- [14] Botelho MB, Barros SC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). CONITEC. 2022. DOI: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntan14pcdttranstornododeficitdeatencaocomhiperatividadetdah.pdf>
- [15] CADDRA. Aliança Canadense de Recursos para TDAH (CADDRA): Prática Canadense de TDAH Diretrizes. 4a ed. Toronto; 2018. 128 p.
- [16] Tanoeiro BJC. 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.
- [17] Costa JS. Metilfenidato: uso e quantificação. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2016.
- [18] Andrade LS, Gomes AP, Nunes AB, Rodrigues NS, Lemos O, Rigueiras PO, Neves RR, Soares WFS, Farias LR. Ritalina, uma droga que ameaça a inteligência. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, 2018; 7(1): 99 - 112. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/issue/view/514>.
- [19] Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Ano VIII nº 23 de março de 2014.
- [20] Monteiro BMM, Oliveira KM, Rodrigues LA, Fernandes TF, Silva JB, Menezes V, Gama CAP, Guimarães DA. Metilfenidato e melhoramento cognitivo em universitários: um estudo de revisão sistemática. Pepsic, 2017; 13(4): 232-242.
- [21] Burton KW. Uso diário de estimulante oral para o tratamento de pacientes pediátricos com TDAH é seguro e eficaz, diz estudo. MEDSCAPE. 16 de março de 2023. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6509332?form=fpf>. Acesso em abril de 2023.
- [22] Pastura G, Mattos P. Efeitos colaterais do metilfenidato. Arch. Clin. Psychiatry. 2004; 31(2): 100-104.
- [23] Gomes LES. Metilfenidato no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Centro de Informação sobre Medicamentos. Departamento De Ciências Farmacêuticas – DCF, 2020.
- [24] Neta BRB, Neves LLA, Figueredo MLRDSAS. Histórico de desenvolvimento e indicação terapêutica do Venvanse. FacUnicamps, [S.l.], p. 1- 18, ago./2020.
- [25] Cerqueira NS, Almeida BD, Cruz Junior RA. Uso indiscriminado de metilfenidato e lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. Rev Ibero Am Humanidades Cienc Educ [Internet]. 23 nov 2021;7(10):3085-95. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.3014>
- [26] Ward K. Lisdexanfetamina: química, farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia, segurança e tolerabilidade no tratamento do transtorno da compulsão alimentar periódica. Revisão especializada de farmacologia clínica, 2017; 15(1), 921-925.
- [27] Oliveira MPR, Pereira SVS, Nery M.S, Guedes VR, Siqueira IB. Segurança e eficácia dos medicamentos metilfenidato e Lisdexanfetamina no tratamento do Transtorno Do Déficit De Atenção E Hiperatividade: Uma Revisão. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Aracaju, 2023, 8(1), 90-103. DOI: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/11340>
- [28] Okamura AMNC. Análise comportamental e neuroquímica de ratos tratados com doses repetidas de lisdexanfetamina na infância e periadolescência. Tese (Doutorado em Farmácia). 2019: Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE. DOI: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/41471/1/2019_tese_amn_cokamura.pdf
- [29] Comiran E, Kessler FH, Fröhlich PE, Limberger RP. Lisdexanfetamina: Uma revisão farmacocinética. Jornal Europeu de Ciências Farmacêuticas, 2016. 1(1), 172-179.
- [30] Maciel FD, Fonseca ME, Franco JVV, Azeredo JPS, Lima AM, Almeida FV, Silva FPB, Aguiar KC, Lobo GS, Leal JPJS. Segurança e eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma revisão literária. Research, Society and Development, 2023; 12(2): 1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.4025>.
- [31] Souza ICF, Ribeiro LR, Silva MM. O Dimesilato de Lisdexanfetamina (Venvanse) e sua aplicação no tratamento contra o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Uma revisão sistemática, 2024; 28(135), 85-95. DOI: <https://revistaft.com.br/o-dimesilato-de-lisdexanfetamina-venvanse-e-sua-aplicacao-no-tratamento-contra-o-transtorno-do-deficit-de-atencao-e-hiperatividade-tdah-uma-revisao-sistemica/>.

[32] Takeda. Venvanse: Dimesilato de lisdexanfetamina. Takeda, 2021; 55(55), 1-17, DOI: https://assets-dam.takeda.com/image/upload/v1685430364/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/Venvanse_Bula_Paciente.pdf.

[33] REVISTA VEJA. Venda do Venvanse® em disparada. 2024. DOI: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/Boletim_Informativo_VENVANSE_24_02_22.pdf.

[34] Pinheiro SM, Grativa CL, Peterle JÁ, Teixeira RS, Caiado YS, Morais GV, Drumond LCP, Paulo MSL. Eficácia do tratamento de Neurofeedback em crianças com TDAH: uma revisão literária. *Brazilian Journal of health Review*, Curitiba, 2020, 3(5):12567-12576.

DOI: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/16684>

[35] Lima CH, Paiola GC, Maier AM, Garcia LF, Massuda EM. Características das prescrições de metilfenidato em ambulatório de neuropediatria. *Saude Em Debate* [Internet]. Dez 2022 [citado 29 jul 2024]; 46(spe5):178-92. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042022e515>.

[36] Carneiro NBR, Gomes DASG, Borges LL. Perfil de uso de metilfenidato e correlatos entre estudantes de medicina. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(2), e5419. DOI: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5419>.

[37] Cruz LFP, Minervino CASM, Pereira EELD. Funções Executivas, Atenção e o Uso do Metilfenidato: Estudo de Revisão Sistemática. *Psic: Teor e Pesq* [Internet]. 2021;37:e37113. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102.3772e37113>.

[38] Amarin EKL, Mesquita GS, Silva HO, Santos RB, Almeida ACG. Efeitos associados ao uso prolongado de metilfenidato para o tratamento de TDAH: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*, 2021;7(11): 107160-107177.

[39] Villalobos JAL. Qualidade de vida relacionada à saúde em casos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade com/sem tratamento farmacológico. *Análise do pediatra*, Espanha, 2019; 90(5), 272-279. DOI: <https://analesdepediatria.org/es-calidad-vida-relacionada-con-salud-articulo-S1695403318301851>.