



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
EM SAÚDE

**VANESSA DA SILVA GOMES**

FREQUÊNCIA DE USO DO METILFENIDATO NO BRASIL: uma revisão sistemática  
com meta-análise

RIO DE JANEIRO

2020

**VANESSA DA SILVA GOMES**

FREQUÊNCIA DE USO DO METILFENIDATO NO BRASIL: uma revisão sistemática  
com meta-análise

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção de título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmerman

RIO DE JANEIRO

2020

**VANESSA DA SILVA GOMES**

FREQUÊNCIA DE USO DO METILFENIDATO NO BRASIL: uma revisão sistemática  
com meta-análise

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção de título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

Membros da Banca:

---

Dra. Marisa da Silva Santos  
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

---

Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano  
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

---

Dra. Tais Freire Galvão  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

G633f Gomes, Vanessa da Silva

Frequência de uso do metilfenidato no Brasil: uma revisão sistemática com meta-análise / Vanessa da Silva Gomes. – Rio de Janeiro, 2020.  
79 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Metilfenidato. 2. Estudantes. 3. Criança 5. Revisão Sistemática  
5. Metanálise. I. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais Wanda e Sebastião, ao meu filho Bernardo e meu esposo Bruno que, com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus orientadores, Dra. Maria Cristina Caetano Kucshnir e Dr. Ivan Ricardo Zimmerman, pelo empenho e apoio necessário durante todo o processo.

Agradeço a Márcia Takey pela parceria na condução das seleções e extrações no decorrer do trabalho, sempre prestativa e ágil.

Desejo igualmente agradecer às bibliotecárias do Instituto Nacional de Cardiologia que foram sempre prestativas em me auxiliar com as pesquisas, e, em especial a bibliotecária do Instituto Nacional do Câncer Camila Belo, pelo auxílio e ensinamentos durante a condução do trabalho.

Por último, quero agradecer à minha família pelo apoio incondicional que me deram.

## RESUMO

**Introdução:** O metilfenidato foi o psicoestimulante mais consumido no mundo no ano de 2018. Além de ser o principal medicamento prescrito para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, seus efeitos potenciais sobre a cognição aumentaram a utilização indiscriminada por adolescentes, estudantes universitários e adultos jovens com finalidades diversas às médicas, como o aprimoramento cognitivo. **Objetivo:** Compilar sistematicamente estudos sobre o uso do metilfenidato no Brasil analisando a frequência de uso e identificando os subgrupos de usuários e seus motivos de uso. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática englobando bases de dados indexadas (MEDLINE, LILACS, SciELO, EMBASE, PyscINFO e Scopus) e literatura cinzenta. Foram selecionados estudos transversais que avaliassem a frequência de uso do metilfenidato em crianças, adolescentes e adultos brasileiros. A seleção dos estudos e extração dos dados foi conduzida por uma dupla de revisores de forma independente e pareada. Além da análise descritiva foi realizada uma análise qualitativa dos estudos por meio dos critérios específicos do instrumento Joanna Briggs Institute (JBI) e, quando possível, foram conduzidas meta-análises de proporções de acordo com os subgrupos e motivos declarados de uso do metilfenidato, com destaque para o uso com intuito de aprimoramento cognitivo e tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. O protocolo da revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número CDR42020156789. **Resultados:** Após a condução das estratégias de buscas até a data de janeiro de 2020, foram recuperados 794 resultados. Ao final do processo de seleção, 24 estudos foram incluídos na revisão sistemática, sendo 19 realizados em adultos e 5 em crianças. Após a investigação das possíveis fontes de heterogeneidade nos estudos com adultos, só foram incluídos na meta-análise os estudos que adotaram amostras probabilísticas e que citaram o metilfenidato no instrumento de coleta de dados. Quando comparados com estudantes de outros cursos em geral, estudos com estudantes de medicina apresentaram uma frequência maior de relato de uso do metilfenidato para o aprimoramento cognitivo, sendo de 22,19% (IC95%: 18,54 a 26,33%, I<sup>2</sup>: 57%, 6 estudos, n = 1.121) enquanto apenas, 5,47% (IC95%: 4,30 a 6,93%, I<sup>2</sup>:0%, 2 estudos, n = 1.171) dos estudantes de outros cursos referiram o uso com este mesmo motivo. Para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, apenas

1,76% (IC95%: 0,81 a 3,80%, I<sup>2</sup>: 81%, 4 estudos, n = 12.984) estudantes referiram o uso. O motivo para o uso do metilfenidato nas crianças, com uma frequência relatada nos estudos variando de 2,2% a 17,3% foi para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Devido à presença importante de heterogeneidade e o número limitado dos estudos recuperados não foi possível a realização de meta-análise nos estudos em crianças. **Conclusão:** Os achados demonstraram uma frequência importante de uso de metilfenidato além de suas indicações médicas previstas. Estudantes de diversas áreas acadêmicas fazem uso do metilfenidato, contudo, os estudantes de medicina apresentaram uma frequência maior de uso em comparação aos outros cursos, com o objetivo de aprimoramento cognitivo. Nas crianças o uso do metilfenidato esteve vinculado ao tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. O contexto identificado orienta a necessidade de implementação políticas públicas e protocolos clínicos sobre o uso de metilfenidato, visando a redução dos riscos associados ao seu uso indiscriminado.

Palavras-chave: Metilfenidato. Estudantes. Criança. Revisão Sistemática. Metanálise.

## ABSTRACT

**Introduction:** Methylphenidate was the most consumed psychological stimulator in the world in 2018. In addition, it is the main medication prescribed for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. The potential effect of increasing cognition contributes to a rise in the indiscriminate use by adolescents, college students and young adults, with cognitive improvement as the goal, regardless of its medical purposes. **Objective:** To compile systematic studies on the use of methylphenidates in Brazil, analyzing the frequency of use and identifying the subgroups of users and their motivations for usage. **Methods:** A systematic review was conducted involving indexed databases (MEDLINE, LILACS, SciELO, EMBASE, PyscINFO and Scopus) and gray literature. It was made a selection of cross-sectional studies that evaluated how often the methylphenidate was used by Brazilian children, adolescents and adults. The selection of studies and data extraction was conducted by an independent and paired double review. In addition to the descriptive analysis, a qualitative analysis of the studies was carried out using instruments from the Joanna Briggs Institute (JBI) and, when possible, meta-analysis of proportions were conducted according to the subgroups and declared reasons for using methylphenidate, with emphasis on the use with the intention of cognitive improvement and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. The systematic review protocol was registered in the International Prospective Registry of Systematic Reviews under number CDR42020156789. **Results:** After conducting the search strategies, dating until January 2020, 794 results were retrieved. At the end of the selection process, 24 studies were included in the systematic review, 19 of which were carried out in adults and 5 in children. After an investigation of the possible sources of heterogeneity in studies with adults, they were also included in the meta-analysis of studies that adopted probabilistics and that cited or methylphenidate in the data collection instrument. When compared to students from other courses in general, studies with medical students show a higher frequency of use of methylphenidate for cognitive improvement, being 22.19% (95% CI: 18.54 to 26.33%, I<sup>2</sup>: 57%, 6 studies, n = 1.121) while only 5.47% (95% CI: 4.30 to 6.93%, I<sup>2</sup>: 0%, 2 studies, n = 1.171) of students from other courses referenced use for the same reason. For the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, only 1.76% (95% CI: 0.81 to 3.80%, I<sup>2</sup>: 81%, 4 studies, n = 12,984). The reason for the use of methylphenidate in children, with a frequency

related to studies ranging from 2.2% to 17.3%, was for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Accepting an important presence of heterogeneity and a limited number of retrieved studies, it was not possible to perform a meta-analysis in studies in children. **Conclusion:** The findings demonstrated an important frequency of use of methylphenidate in addition to its necessary medical indications. Students from different academic areas use methylphenidate, however, medical students have a higher frequency of use compared to other courses, with the aim of cognitive improvement. In children, the use of methylphenidate was linked to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. The identified context guides the need to implement public policies and clinical protocols on the use of methylphenidate, applying the reduction of risks associated with its indiscriminate use.

Keywords: Methylphenidate. Students. Child. Meta-Analysis. Systematic Review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da anfetamina e do metilfenidato .....	17
Figura 2 - consumo mensal de metilfenidato industrializado no brasil entre 2009 e 2011 .....	28
Figura 3 - Fluxograma de seleção dos estudos da revisão .....	40
Figura 4 - Gráfico em floresta dos estudos com relato de uso do metilfenidato pelos estudantes.....	49
Figura 5 - Gráfico em floresta com meta-análise dos estudos com relato de uso do metilfenidato com o intuito de aprimoramento cognitivo por estudantes de medicina e de outros cursos .....	50
Figura 6 - Gráfico em floresta da meta-análise dos estudos com relato de uso do metilfenidato com o intuito de tratamento de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) por estudantes .....	51
Figura 7 - Avaliação da qualidade dos estudos em estudantes .....	55
Figura 8 - Avaliação da qualidade dos estudos em crianças .....	55
Quadro 1 - Sintomas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).....	20
Quadro 2 - Pergunta estruturada PECOS .....	31

Quadro 3 - Bases de dados e estratégias de busca.....	33
Quadro 4 - Critérios de elegibilidade dos estudos.....	34
Quadro 5 - Reações adversas ao uso do metilfenidato descritas nos estudos .....	53
Tabela 1 - Características dos estudos de utilização do metilfenidato em estudantes .....	41
Tabela 2 - Características dos estudos de utilização do metilfenidato em criança....	44
Gráfico 1 - Motivos e frequência de uso do metilfenidato.....	46
Gráfico 2 - Motivos e frequência de uso do metilfenidato em estudantes .....	48

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DAT	Transportador de Dopamina
MTF	Metilfenidato
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

# Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
2.1 METILFENIDATO.....	16
2.2 TRANSTORNO DO DÉFICT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE.....	19
2.3 USO NÃO MÉDICO DO METILFENIDATO .....	23
2.4 RISCOS ASSOCIADOS AO USO DO METILFENIDATO.....	25
<b>3 OBJETIVO</b> .....	30
3.1 OBJETIVO GERAL .....	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>4 MÉTODOS</b> .....	31
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	31
4.2 PERGUNTA DA PESQUISA .....	31
4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	31
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS .....	34
4.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE.....	35
4.7 SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS .....	36
<b>5 QUESTÕES ÉTICAS</b> .....	38
<b>6 RESULTADOS</b> .....	39
6.1 DESENHO DOS ESTUDOS.....	45
6.2 POPULAÇÃO DOS ESTUDOS .....	45
6.3 MOTIVOS E FREQUÊNCIA DE USO DO MTF .....	45
6.4 REAÇÕES ADVERSAS IDENTIFICADAS.....	52
6.5 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS .....	53
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	56
7.1 ESTUDANTES .....	56
7.2 CRIANÇAS.....	61
7.3 FORTALEZES E LIMITAÇÕES.....	63
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	65
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	66
<b>APÊNDICE I</b> .....	76
<b>ANEXO I</b> .....	78

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo dados do Conselho Internacional de Controle de Narcóticos, o Metilfenidato (MTF) no ano de 2018 foi o estimulante mais consumido no mundo (1). Sua produção global começou a aumentar em 2012, chegando a 76 toneladas em 2016, o nível mais alto observado desde os anos 90, em 2018 a produção diminuiu ligeiramente, ficou em 62,7 toneladas (1). No Brasil até a data de 22 de maio de 2020 haviam sido produzidas 2 toneladas de MTF (2). Comercializado no Brasil sob os nomes de Ritalina®, Concerta® e Tedeaga®, nas apresentações de liberação imediata e liberação prolongada (3), está inserido no rol das substâncias psicotrópicas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – lista A3 da Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998, com venda condicionada a retenção de Notificação de Receita (4).

Principal medicamento prescrito para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) (5), o MTF atua na tríade sintomatológica da doença melhorando a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade. Esse efeito tornou-o popular entre os adolescentes, estudantes universitários e adultos jovens em geral que passaram a utilizar o medicamento com a finalidade de aprimoramento na realização das tarefas acadêmicas ou de trabalho, dado o potencial do fármaco em melhorar o desempenho cognitivo, principalmente concentração e aprendizado (6,7).

Em 2013 um dado do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de São Paulo avaliou 553 notificações de suspeita de reações adversas associadas ao uso do MTF, recebidas no período de dezembro de 2004 a junho de 2013, mostra que do total dos eventos notificados, destacam-se os eventos cardiovasculares com 37,8% de ocorrência e os transtornos psiquiátricos com 36% (8). Isso reforça a preocupação médica de que, apesar da evidência sobre a segurança dos efeitos de longo prazo do MTF serem ainda frágeis, os usuários estão se submetendo aos potenciais eventos adversos decorrentes do uso do medicamento (9).

Preocupado com a temática do Uso Racional de Medicamentos, o Ministério da Saúde instituiu em 2017, por meio da Portaria GM/MS nº1.555/2007, o Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos (CNPURM). Nos trabalhos do Comitê o MTF aparece como o medicamento que requer atenção especial, visto o crescimento de seu consumo em nível mundial. Dentre as estratégias adotadas pelo comitê para o enfrentamento deste consumo está a priorização de

pesquisas que envolvam monitoramento do uso de psicofármacos em crianças em idade escolar e a elaboração de campanhas sobre os riscos do uso abusivo de psicofármacos com dados baseados em evidências para o público em geral e profissionais de saúde (10).

Visando contribuir com planejamento e gestão de políticas públicas relacionadas ao uso racional de medicamentos, considerando o aumento no consumo do MTF, tanto para o tratamento do TDAH quanto para o uso indiscriminado, e os riscos associados a esse consumo, faz-se necessária uma investigação ampla sobre o perfil de uso do medicamento pela população brasileira. Assim, este trabalho tem o objetivo de compilar sistematicamente estudos sobre o uso do MTF no Brasil analisando a frequência de uso e identificando os subgrupos de usuários nas evidências disponíveis.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 METILFENIDATO

A anfetamina (Figura 1) foi sintetizada pela primeira vez em 1887 na Alemanha (11). Contudo, somente após 40 anos foi utilizada pela medicina como substância para “aliviar fadiga”, descongestionante nasal, tratamento da asma e estimulante do sistema nervoso central. A partir de 1932 foram sintetizados diversos derivados anfetamínicos para uso durante a 2ª guerra mundial, com o objetivo de “elevar o moral”, “reforçar a resistência” e “eliminar a fadiga e sonolência”, iniciando assim a utilização indiscriminada dos anfetamínicos (11).

Nesta mesma época foi identificada uma melhora no comportamento de crianças em uso de benzedrina (derivado anfetamínico), em relação a agitação, inquietude e desatenção. Diante dessa observação começaram as pesquisas por substâncias com menos efeitos colaterais que pudessem ser utilizadas nessa população (12).

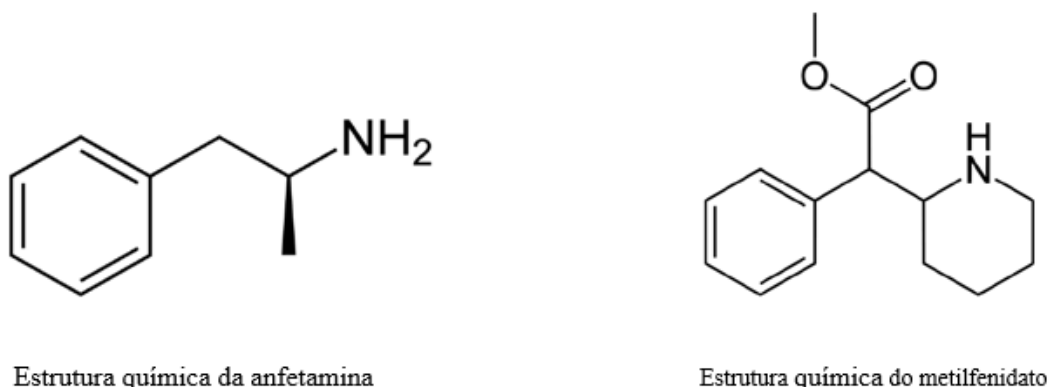
Assim, em 1944 o MTF foi sintetizado pela primeira vez pelo farmacêutico Leandro Panizzon e patenteado em 1954 na Suíça. Passou a ser comercializado no referido país como psicoestimulante leve do sistema nervoso central, com o nome comercial de Ritalina®. Chegou aos Estados Unidos da América em 1956, no Canadá em 1979 (11) e no Brasil somente em 1998 (13).

O MTF é um derivado da anfetamina cuja fórmula química é  $C_{14}H_{19}NO_2$  e o nome químico metil 2-fenil-2-(2-piperidil) acetato (nomenclatura IUPAC<sup>a</sup>) (Figura 1). É uma substância quiral (ou seja, com potencial de estereoisomeria), sendo clinicamente utilizado um composto racêmico de uma mistura 1:1 dos isômeros *d*-metilfenidato e *l*-metilfenidato, contudo, o isômero *d* (dextrogiro) é farmacologicamente mais ativo que o *l* (levogiro) (5, 15).

---

<sup>a</sup> Nomenclatura IUPAC foi criada a fim de oficializar regras a serem seguidas internacionalmente para nomear os compostos orgânicos por meio de suas estruturas e vice-versa.

Figura 1 - Estrutura química da anfetamina e do metilfenidato



Fonte: Sherzada, 2011 (16)

Inicialmente não havia um diagnóstico específico para o uso do MTF. Esse era indicado para tratar a fadiga relacionada a diversos quadros psiquiátricos e também o cansaço em idosos. Atualmente o uso terapêutico do fármaco está fundamentado no diagnóstico do TDAH (7).

No Brasil, conforme autorizado pela Anvisa, o MTF é comercializado com os nomes comerciais Concerta<sup>®</sup> (comprimido de liberação controlada), Ritalina<sup>®</sup> (comprimido de liberação imediata), Ritalina<sup>®</sup> LA (cápsulas de liberação modificada), Tedeaga<sup>®</sup> (comprimido de liberação imediata) e na apresentação genérica de cloridrato de metilfenidato (comprimido de liberação imediata), todos de administração oral (3). Devido ao risco de abuso e dependência, o medicamento consta no rol dos psicotrópicos – lista A3 – da Portaria SVS/MS nº344, de 12 de maio de 1998, e sua venda está condicionada à retenção de Notificação de Receita. A embalagem do medicamento contém faixa preta com os dizeres “Atenção: Pode causar dependência (4).

### 2.1.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do MTF ainda não foi completamente esclarecido. A hipótese mais aceita é a de que seus efeitos estejam relacionados à sua ligação ao transportador de dopamina (DAT) no córtex pré-frontal. O DAT é uma proteína transmembrana expressa seletivamente em neurônios dopaminérgicos pré-

sinápticos, responsável por mediar a recaptação de dopamina na fenda sináptica após sua liberação, controlando temporal e espacialmente a atividade de liberação e recaptação de dopamina nos terminais pré-sinápticos (12,17). A Dopamina, assim como a noradrenalina, é um neurotransmissor da família das catecolaminas, que atuam no sistema nervoso central. Essa substância modula a neurotransmissão relacionada às funções motoras, emocionais, cognitivas, endócrinas e de compensação (18).

Ao se ligar ao DAT ocorre a inibição da recaptação de dopamina na fenda sináptica, determinando uma maior concentração de dopamina e conseqüentemente o aumento da neurotransmissão a nível pós-sináptico (16). Estudos de neuroimagem sugerem que a inibição prolongada do transportador de dopamina pelo MTF, além de aumentar a concentração de dopamina, também amplifica a magnitude e duração dos estímulos induzidos pelo aumento da dopamina (19).

A acumulação da dopamina também ativa os autorreceptores de dopamina pré-sinápticos D2 e D3 gerando uma diminuição da liberação de dopamina vesicular, o que por sua vez reduz a sinalização dopaminérgica dos receptores D1 e D2 no espaço pós-sináptico, gerando uma diminuição na hiperatividade motora – feedback negativo. Acredita-se também que o MTF poderia diminuir a concentração basal de dopamina provocando um aumento do sinal em relação ao impulso gerado, melhorando a atenção. Também pode ocorrer a inibição do transportador de noradrenalina, contudo, a inibição ocorre em quantidades inferiores aos da dopamina (5).

### 2.1.2 Indicações

O MTF sob o nome comercial de Ritalina<sup>®</sup>, medicamento de referência<sup>b</sup>, recebeu o registro da Anvisa em 1998. Está aprovado no Brasil para o tratamento do TDAH em crianças (acima de 6 anos de idade), adolescentes e adultos e para o tratamento da narcolepsia. O uso em crianças menores de 6 anos de idade não é recomendado, pois não foram estabelecidos os critérios de segurança e efetividade para essa faixa etária (15).

---

<sup>b</sup> Produto inovador, registrado e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por ocasião do registro.

## 2.2 TRANSTORNO DO DÉFICT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE

Os transtornos do neurodesenvolvimento são um grupo de condições com início no período do desenvolvimento. O TDAH é considerado um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais comuns diagnosticados em crianças, que pode persistir durante toda a vida adulta. O transtorno é definido por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade. Levantamentos populacionais sugerem que o TDAH ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% nas crianças e 2,5% nos adultos. Há maior probabilidade de pessoa do sexo feminino se apresentarem primariamente com características de desatenção na comparação com o sexo masculino. Contudo, o TDAH é mais frequente no sexo masculino na população em geral, com uma proporção que pode variar de aproximadamente 2:1 até 9:1 nas crianças e de 1,6:1 nos adultos (20). No Brasil estimativas de prevalência do TDAH em crianças e adolescentes são amplas e até discordantes, onde estudos encontraram valores de 0,9% a 26,8% (21).

Os sistemas classificatórios atuais utilizados em psiquiatria, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DMS-5) da American Psychiatric Association (20) e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª edição (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) (22), apresentam nomenclaturas diferentes para o transtorno. No DMS-5 a doença é nomeada como transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e a CID-10 denomina transtornos hipercinéticos (CID-10 F90) e distúrbios da atividade e da atenção (CID-10 F90.0). Os dois sistemas classificatórios apresentam mais similaridade do que diferença em relação as diretrizes que norteiam o diagnóstico (23).

De acordo com os critérios DSM-5, a característica essencial do TDAH é uma tríade sintomatológica, um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade (Quadro 1). Desatenção envolve incapacidade de permanecer em uma tarefa, aparência de não ouvir e perda de materiais em níveis inconsistentes com a idade ou o nível de desenvolvimento. Hiperatividade-impulsividade implicam atividade excessiva, inquietação, incapacidade de permanecer sentado, intromissão em atividades de outros e incapacidade de aguardar – sintomas que são excessivos para a idade ou o nível de desenvolvimento. O TDAH pode ser classificado em três subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado (20).

Ao longo do desenvolvimento o TDAH está associado com um risco maior de baixo desempenho escolar, repetências, expulsões e suspensões escolares, relações difíceis com familiares e colegas, desenvolvimento de ansiedade e depressão, baixa autoestima, problemas de conduta e delinquências, experimentação e abuso de drogas precoce, acidentes de carro, assim como dificuldades de relacionamento na vida adulta, no casamento e no trabalho (23).

Dados de um estudo realizado em 2015 com adultos demonstrou que o TDAH estava associado a um risco aumentado de acidentes de carro, indivíduos com TDAH apresentaram aumento de 42% a 47% na ocorrência dos acidentes em relação aos indivíduos sem o transtorno. Evidenciou-se também que os acidentes ocorriam nos períodos em que os indivíduos não estavam realizando tratamento para o TDAH (24). A desatenção e a impulsividade já foram relacionadas ao aumento de acidentes de carro em indivíduos com o transtorno, de acordo com estudos publicados na literatura científica (25). O aumento da mortalidade de crianças e adultos com TDAH, principalmente por acidentes, foi o resultado encontrado por um estudo com 32.061 indivíduos, realizado na Dinamarca (26). As evidências encontradas apontam que os problemas associados ao TDAH causam impacto não só na vida dos portadores do transtorno, mas também na sociedade (23).

Quadro 1 - Sintomas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)

Desatenção	Hiperatividade e Impulsividade
Não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas e trabalhos	Dificuldade de manter-se quieto na cadeira
Dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas	Dificuldade de manter-se sentado em situações que exijam isso
Parece não escutar quando lhe dirigem a palavra diretamente	Corre ou sobe em locais inapropriados
Não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos e tarefas	Incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer tranquilas
Dificuldade para organizar tarefas e atividades	Não consegue ficar quieto, age como se estivesse como “motor ligado”
Evita, não gosta ou reluta se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado	Fala excessivamente

Perde objetos necessários para tarefas ou atividades	Responde antes da pergunta concluída
Facilmente distraído por estímulos externos	Dificuldade de esperar a sua vez
Esquecido em relação a atividades cotidianas	Interrompe ou se intromete

Fonte: American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DMS-5), 2014 (20)

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico. Na criança, de acordo com os critérios do DMS-5, são determinantes a presença de pelo menos seis sintomas de desatenção e/ou seis sintomas de hiperatividade-impulsividade, que persistam por pelo menos seis meses com prejuízo funcional de vida, iniciando-se antes dos 12 anos de idade e estando presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., casa, escola, trabalho, com amigos ou parentes, em outras atividades). Para adolescentes e adultos, pelo menos cinco sintomas são necessários. Uma idade de início mais precoce não é especificada devido a dificuldades para se estabelecer retrospectivamente um início na infância. A lembrança dos adultos sobre sintomas na infância tendem a não ser confiáveis, sendo benéfico obter informações complementares (20). Estudos têm recomendado que o limiar possa ser rebaixado em adolescentes e adultos, uma vez que, mesmo quando apresentam menos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, podem continuar com um grau significativo de prejuízo no seu funcionamento global. Dessa forma, é importante medir o grau de prejuízo e não o número de sintomas no diagnóstico desses indivíduos. O nível de prejuízo deve ser avaliado a partir das potencialidades e do grau de esforço necessário para a realização da tarefa (23).

Características associadas podem estar presentes e apoiar o diagnóstico, estas incluem baixa tolerância a frustração, irritabilidade ou labilidade de humor. Os desempenhos acadêmicos ou profissionais costumam estar prejudicados, mesmo na ausência de um transtorno específico de aprendizagem. Observa-se risco aumentado de suicídio no início da vida adulta de indivíduos com TDAH, principalmente quando associado a comorbidades como transtorno do humor, da conduta ou por uso de substâncias (20).

A presença de comorbidades é uma situação comum em indivíduos com TDAH, que pode estar presente em aproximadamente 30% e 50% dos casos. As

comorbidades abrangem aspectos da aquisição e execução da comunicação falada e escrita, transtornos de aprendizagem, transtornos do humor e da personalidade, transtorno no uso de substâncias e o distúrbio do desenvolvimento da coordenação (27).

Na infância, o TDAH geralmente é identificado durante os anos do ensino fundamental, onde a desatenção fica mais saliente e prejudicial. Na pré-escola, o principal sintoma é a hiperatividade; na adolescência esse sintoma fica menos proeminente, podendo limitar-se a comportamento mais irrequieto. Em uma parte das crianças os sintomas podem permanecer durante a vida adulta. É característico dessa fase, além da desatenção e da inquietude, a impulsividade pode permanecer problemática, podendo infligir danos em longo prazo (20).

Especificamente em adultos o diagnóstico se torna difícil, o TDAH muitas vezes é visto como uma “doença camuflada” devido ao fato dos sintomas serem mascarados por outras condições. Podem ocorrer problemas com relações afetivas instáveis, instabilidade profissional que persiste ao longo da vida, rendimentos abaixo de suas reais capacidades no trabalho e na profissão, depressão e baixa autoestima, dificuldade para pensar e se expressar com clareza. Todavia, o diagnóstico precoce pode reduzir os sintomas significativamente (28).

Até o momento não se sabe ao certo a etiologia do TDAH. A literatura científica sinaliza que se trata de um transtorno multifatorial, integrando fatores genéticos, biológicos, ambientais e sociais (29). A contribuição genética é relevante, estudos já mostraram consistentemente a ocorrência familiar significativa para o transtorno, estima-se que o risco para o TDAH seja duas a oito vezes maior nos pais das crianças afetadas do que na população em geral. Outro ponto importante são os agentes psicossociais que atuam no funcionamento adaptativo e na saúde emocional geral da criança, em alguns casos, desentendimentos familiares e presença de transtornos mental nos pais têm demonstrando participação importante no surgimento e manutenção do transtorno (23).

Em relação ao envolvimento neurobiológico na etiologia do TDAH, aponta-se que o transtorno também está associado a uma desregulação do córtex pré-frontal, região do cérebro responsável pelo controle da atenção, comportamento e emoções, e dos seus neurotransmissores, dopamina e noradrenalina. Esses achados são corroborados pelo fato dos medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH

atuarem diretamente aumentando a quantidade dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina (28).

O tratamento para o TDAH objetiva a redução dos danos decorrentes do transtorno mediante a redução dos sintomas, proporcionando aos indivíduos a melhoria da qualidade de vida (30). A primeira linha de tratamento recomendada são práticas que integrem intervenções psicológicas, comportamentais e ocupacionais, que levem em consideração a gravidade dos sintomas e como a doença afeta a vida cotidiana do indivíduo (incluindo o sono). Se, mesmo após as intervenções psicossociais os sintomas do TDAH ainda causarem prejuízo significativo ao indivíduo, a associação com a farmacoterapia pode ser considerada (31).

A combinação de medicamento e terapia não farmacológica visa diferentes aspectos do TDAH. O tratamento deve ser focado na necessidade do indivíduo. O valor potencial dessa combinação pode levar a efeitos benéficos em diferentes domínios. A terapia farmacológica com objetivo de controlar os principais sintomas de TDAH, como desatenção, hiperatividade-impulsividade e as intervenções psicossociais visam melhorar o status funcional do indivíduo (31).

Os psicoestimulantes são os medicamentos de eleição no tratamento farmacológico do TDAH, sendo o MTF o principal medicamento indicado. A dose terapêutica para crianças e adultos, geralmente, se situa na faixa de 20 a 60mg/dia, com base na necessidade e resposta clínica do indivíduo. Não são recomendadas doses acima de 60mg em crianças e acima de 80mg em adultos. O tratamento deve ser monitorado, e caso não se observem melhoras dos sintomas, após o ajuste adequado da dose, o medicamento deve ser suspenso (15, 22).

### 2.3 USO NÃO MÉDICO DO METILFENIDATO

Nos últimos anos têm se encontrado na literatura científica relatos do uso não médico, ou seja, indiscriminado do MTF (32). O uso não médico do MTF ocorre quanto indivíduos que não apresentam critérios para o diagnóstico de TDAH ou narcolepsia, condições clínicas que justificam o uso, utilizam o medicamento. Apesar de ainda não haver comprovação científica, seu uso indiscriminado se pauta na crença de que ao atuar na cognição, o MTF possa proporcionar o aumento na capacidade de concentração, atenção e estado de alerta também em pessoas saudáveis (33).

Nesse sentido, o uso indiscriminado do MTF está relacionado, na sua maioria, para o aprimoramento cognitivo. Os usuários objetivam o aperfeiçoamento nas funções cognitivas, emocionais e motivacionais com a consequente melhora no rendimento profissional e acadêmico, o que torna o uso do MTF popular principalmente entre os adolescentes e estudantes universitários (28,29).

Advoga-se que o uso não médico do metilfenidato tenha se tornado proeminente no campo científico principalmente após um artigo publicado on-line pela revista Nature de 2008, intitulado “Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy”. Os autores defenderam a aplicação de intervenções biotecnológicas para modificar o processo cerebral com o objetivo de aprimorar a memória, humor e atenção em pessoas saudáveis. Entre as propostas, foi sugerido no artigo a regulamentação dessa prática, com a justificativa de que o medicamento sendo prescrito pelo médico, além de gerar segurança no uso também poderia garantir menos abuso (36).

Os opositores dessa prática destacam a problemática da tolerância e dependência psicológica e social que o uso do MTF geraria. Também levantam a questão entre a relação existente no uso desse tipo de medicamento e o consumo de outras drogas lícitas e ilícitas, o que representa risco à saúde do indivíduo (37).

Essa discussão em países como Canadá, Estados Unidos e Inglaterra é motivada pelo aumento no número de estudantes que usam psicoestimulantes para melhorar o rendimento acadêmico, o que torna essa questão um grave problema de saúde pública nesses países (33). Um estudo realizado nos Estados Unidos com estudantes universitários sugere que 15% deles utilizam psicoestimulantes durante o curso e desses, 83% utilizam especificamente para melhorar o desempenho acadêmico. Em um estudo do Ministério da Saúde da Colômbia, ficou demonstrado que os estudantes de medicina foram os maiores consumidores do metilfenidato, entre os grupos de universitários selecionados. (38).

No Brasil existem poucas publicações sobre o tema, a maioria dos estudos realizados com esse objetivo são com estudantes e universitários (39). Dados de um estudo realizado em Curitiba apontou que 5,3% dos estudantes universitários pesquisados utilizavam o MTF com finalidade não médica. Os autores consideraram um número significativo, tendo em vista a dificuldade na aquisição do medicamento por ter sua comercialização regulamentada por normas específicas da Anvisa (40).

Um estudo recente que analisou o consumo de MTF entre estudantes universitários brasileiros demonstrou que 5,8% dos estudantes haviam feito uso do medicamento visando o aprimoramento cognitivo. Os autores destacam a necessidade em se dimensionar melhor o problema na população de forma a prevenir os possíveis danos relacionados ao consumo indiscriminado do MTF (41).

O fato do metilfenidato ser um psicoestimulante de uso médico liberado para determinadas doenças, pode fazer com que seja visto, erroneamente, como um medicamento mais seguro que as drogas ilícitas. Essa baixa percepção de dano pode ser considerada um fator de risco ao uso do medicamento indiscriminadamente (32).

Também são encontrados na literatura outros usos não médicos do MTF, como o uso recreativo, para aumentar o tempo de vigília e disposição durante o lazer; e o estético, para auxiliar o emagrecimento (33).

#### 2.4 RISCOS ASSOCIADOS AO USO DO METILFENIDATO

De acordo com as informações de bula, oficialmente, as reações adversas de maior importância descritas são: taquicardia, palpitações, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco. Outras reações relacionadas ao uso do MTF são: nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, ansiedade, inquietação, distúrbio do sono, agitação, discinesia, tremor, cefaleia, sonolência, tontura, tosse, náuseas, boca seca, rash, prurido, febre, queda de cabelo, hiperidrose, dor abdominal, vômito, dispepsia, dor de dente, artralgia e diminuição do peso (15).

Em longo prazo, a reação adversa mais importante relacionada aos psicoestimulantes são os efeitos cardiovasculares. Os relatos de sérios eventos adversos associados ao uso desta classe, que incluíram casos de morte súbita, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, suscitarão importante preocupação da comunidade médica (9). Apesar das evidências científicas comprovarem a segurança da classe em curto prazo, ainda não se determinou se seus efeitos predisõem certos pacientes a eventos graves, ou se produzem adaptações fisiológicas não determinadas anteriormente ou alterações patológicas durante exposições em longo prazo (42).

Os possíveis efeitos cardiovasculares do metilfenidato são atribuídos a sua ação simpaticomimética. Os psicoestimulantes geram um aumento da frequência

cardíaca e na pressão arterial, ao ampliar a ação do sistema nervoso simpático. Esses eventos cardiovasculares durante terapia em longo prazo podem causar aumento na morbimortalidade (43).

Em 2006, o Food and Drug Administration (FDA) convocou o Comitê Consultivo de Gestão de Segurança e Risco de Medicamentos para debater os riscos cardiovasculares associados aos psicoestimulantes. Na ocasião foi recomendado a adição de um alerta de risco cardiovascular na caixa dos medicamentos indicados no tratamento do TDAH, e a contraindicação em crianças com problemas cardiovasculares, além do desenvolvimento pela indústria farmacêutica de um guia sobre o medicamento direcionado aos pacientes, com informações sobre os perigos potenciais do medicamento (43).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA), através do Comitê for Medicinal Products for Human Use (CHMP) reavaliou os efeitos do MTF em relação aos riscos cardiovasculares (hipertensão, aumento da frequência cardíaca e arritmia), cerebrovasculares (enxaqueca, acidente vascular cerebral, vasculite cerebral e isquemia), além dos distúrbios psiquiátricos, do efeito do MTF no crescimento e na maturação sexual e dos efeitos do tratamento em longo prazo. O Comitê concluiu que novas recomendações seriam necessárias para a prescrição do medicamento, além do monitoramento contínuo desses pacientes e elaboração de material explicativo para os médicos (44).

No Brasil, o Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) emitiu um alerta terapêutico em farmacovigilância, em 2013. Foram avaliadas 553 notificações de suspeitas de reações adversas associadas ao uso do metilfenidato, recebidas no período de dezembro de 2004 a junho de 2013. A análise de causalidade destes relatos indicou: uso indevido em menores de 6 anos de idade, causando sonolência, lentidão de movimentos e atraso no desenvolvimento; prescrição para indicações não aprovadas pela Anvisa, como depressão, ansiedade, autismo infantil, ideação suicida entre outras condições; associação do uso do medicamento com o aparecimento de reações adversas graves com destaque para os eventos cardiovasculares (37,8%) como taquicardia e hipertensão, transtornos psiquiátricos (36%) como depressão, psicose e dependência, além de distúrbios do sistema neurológico como discinesia, espasmos e contrações musculares involuntárias; na faixa etária de 14 a 64 anos os eventos graves envolveram acidente

vascular encefálico, instabilidade emocional, depressão, pânico, hemiplegia, espasmos, psicose e tentativa de suicídio; o uso do metilfenidato pode ter contribuído para o óbito de cinco pacientes em tratamento, considerando que o medicamento pode causar ou agravar distúrbios psiquiátricos como depressão e ideação suicida (8).

Dentre as recomendações feitas aos prescritores do MTF pela Vigilância Sanitária de São Paulo destaca-se a verificação prévia se a criança, adolescente ou adulto possui histórico familiar de doenças cardiovasculares, problemas psiquiátricos ou abuso/dependência de álcool, drogas, benzodiazepínicos e outros medicamentos com ação no sistema nervoso central (8).

## 2.5 FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Segundo dados do Conselho Internacional de Narcóticos, o MTF no ano de 2018 foi o estimulante mais produzido e consumido no mundo (1). Sua produção global começou a aumentar em 2012, chegando a 76 toneladas em 2016, o nível mais alto observado desde os anos 90, em 2018 a produção diminuiu ligeiramente, ficou em 62,7 toneladas. Os maiores produtores do MTF em 2018 foram Estados Unidos (47,9 toneladas), Reino Unido (8,7 toneladas), Índia (3,7 toneladas) e Suíça (2,3 toneladas) (1). No Brasil, em 2020, até a data de 22 de maio haviam sido produzidas 2 toneladas de MTF (2). A maior parte do MTF produzido nos Estados Unidos é para o consumo interno, porém, em 2018, 124 países fizeram a importação do medicamento, os principais foram Suíça (6,4 toneladas), Alemanha (5,8 toneladas), Canadá (4,6 toneladas), Espanha (3,6 toneladas), Bélgica (2,6 toneladas), Reino Unido (1,8 toneladas) e Brasil (1,7 toneladas). Os demais países que fizeram a importação não excederam a quantidade de 10Kg (1).

O crescimento na produção global de MTF foi resultado, principalmente, do aumento no uso do medicamento nos Estados Unidos, o maior produtor da substância, onde é prescrito frequentemente para o tratamento do TDAH. Na Europa, o uso do MTF em adultos com TDAH também contribuiu para o aumento no consumo, no entanto, existe a preocupação em relação ao uso não médico do medicamento na região (1).

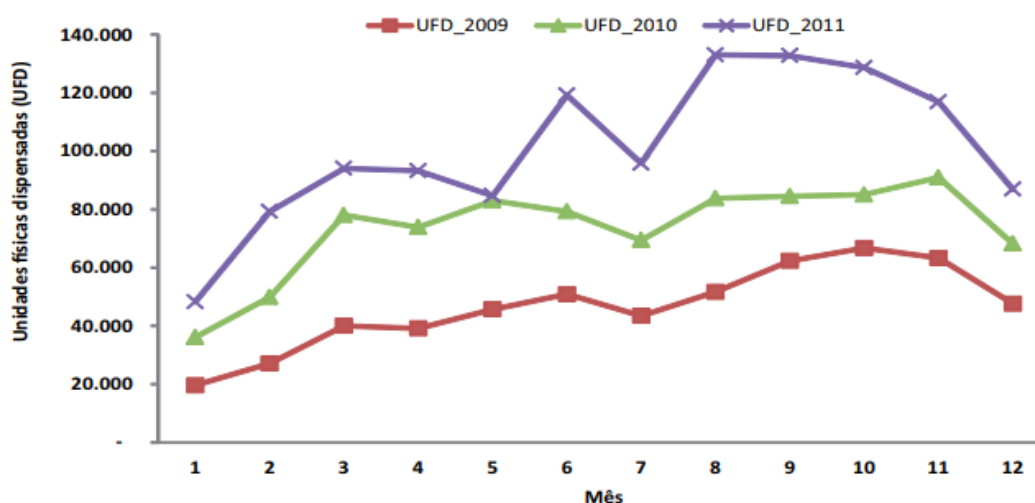
A Anvisa analisou o consumo do MTF no Brasil, nos anos de 2009 a 2011, a partir dos dados registrados no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos

Controlados (SNGPC). A análise teve por objetivo contribuir para a discussão sobre o uso racional do medicamento no país e apontar possíveis distorções na sua utilização. De acordo com o Boletim de Farmacoepidemiologia SNGPC a estimativa percentual de aumento real no consumo médio mensal de MTF foi de 28,2% (45).

Os dados do boletim também mostram um comportamento aparentemente variável para cada mês do ano em relação ao consumo do medicamento no triênio estudado. O ponto interessante que se observa (Figura 2) é uma redução no consumo do MTF nos meses de férias estudantis (janeiro, julho e dezembro) com aumento no segundo semestre do ano. Nesse sentido, levanta-se a questão do uso do MTF como “droga da obediência”, em muitos países o MTF tem sido utilizado para melhora do desempenho escolar e para “moldar” as crianças, afinal, é mais fácil modificá-las do que o ambiente (45).

Constata-se o aumento percentual real do consumo de metilfenidato nas capitais brasileiras, à exceção de Rio Branco, Palmas, Maceió e Vitória que apresentaram redução. As capitais com maior aumento foram Salvador (6.295,71%), São Paulo (1.569,71%) e Campo Grande (228,16%) (45).

Figura 2 - Consumo mensal de metilfenidato industrializado no Brasil entre 2009 e 2011



Fonte: ANVISA. Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

O Ministério da Saúde instituiu o Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos (CNPURM) em 2017, por meio da Portaria GM/MS

nº1.555/2007, de caráter consultivo que tem por finalidade orientar e propor ações, estratégias e atividades para a promoção do uso racional de medicamentos<sup>c</sup> no âmbito da política Nacional de Promoção da Saúde. O comitê publicou, em 2019, uma cartilha intitulada “Uso de Medicamentos e Medicalização da Vida: recomendações e estratégias”, em que um dos principais objetivos é a criação de ações visando conter os abusos relacionados ao uso de medicamentos (10).

No referido documento as crianças em idade escolar aparecem como população-chave inserida no “fenômeno da medicalização”, e considera o MTF o medicamento no qual deve ser dada atenção especial, visto o crescimento de seu consumo em nível mundial. Recomenda que o uso do MTF para o tratamento do TDAH seja prescrito apenas quando, e se, estritamente necessário, contrariando a lógica atualmente estabelecida na sociedade de que é mais fácil medicar do que mudar o sistema de educação no qual a criança está inserida (10).

Algumas razões podem explicar o aumento no consumo do metilfenidato, o aumento do número de prescrições para o diagnóstico de TDAH; o uso não médico; prescrição para diagnósticos imprecisos e ampliação dos critérios diagnósticos do TDAH, o que aumenta o número dos usuários em potencial (21).

Um importante fator que deve ser considerado quando se avalia os motivos do aumento do consumo do metilfenidato é o aumento da pressão sobre o desempenho das crianças, muitos problemas escolares e comportamentais aumentaram o número de diagnósticos psiquiátricos na infância. Esse fato culmina com inúmeras estratégias e discursos que sustentam práticas medicalizantes na educação (46).

Os dados sobre o número de diagnósticos de TDAH nos últimos anos e o aumento do consumo de metilfenidato em várias regiões do mundo são alarmantes. Inicialmente considerado uma desordem transitória e infantil que raramente alcançava a adolescência, atualmente o TDAH é considerado um transtorno psiquiátrico que pode perdurar por toda a vida do indivíduo – um quadro incurável. Uma vez visto como a causa para o baixo desempenho escolar, o transtorno passou a ser uma explicação biológica “plausível” para as dificuldades da vida, sejam elas acadêmicas, profissionais, emocionais, familiares e mesmo, sexuais (47).

---

<sup>c</sup> Pacientes recebem medicamentos para suas condições clínicas em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Este estudo teve como objetivo identificar a frequência de uso do MTF no Brasil, por meio de uma revisão sistemática da literatura de estudos que abordaram o tema.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Levantar os estudos disponíveis de uso do MTF no Brasil;
2. Sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso do MTF no Brasil;
3. Identificar o (s) motivo (s) de uso MTF e a frequência específica de uso em cada um dos seguintes subgrupos de usuários:
  - i) Indivíduos com diagnóstico de TDAH;
  - ii) Indivíduos que utilizam com finalidade de aprimoramento cognitivo.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de recuperar os dados de estudos transversais e de coorte que avaliaram o uso do metilfenidato no Brasil.

O processo de identificação e seleção dos estudos teve como base as orientações metodológicas para a elaboração de revisões sistemáticas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of intervention*.

### 4.2 PERGUNTA DA PESQUISA

Para a realização dessa revisão sistemática, utilizou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a frequência de uso do metilfenidato relatada em estudos no Brasil?

A pergunta de pesquisa estruturada no acrônimo PECOS encontra-se no quadro 2.

Quadro 2 - Pergunta estruturada PECOS

P (participantes)	Crianças e adultos brasileiros
E (Exposição)	Uso de metilfenidato
C (comparador)	Não se aplica
O ( <i>outcome</i> /desfecho)	Frequência de uso do metilfenidato; motivo de uso do metilfenidato
S (tipos de estudos)	Estudos transversais e estudos de coorte

Fonte: Elaboração própria

### 4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca de estudos que avaliaram a frequência de uso do MTF nas seguintes bases de dados: Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), EMBASE (Elsevier), PsycINFO, Scopus, Catálogo de Teses e Dissertações CAPES e anais completos de Congressos. As buscas foram realizadas em junho de 2019 e refeitas em janeiro de 2020. A busca manual (handsearch) nas listas de referência também foi prevista, tendo sido refeita em junho de 2020.

A estratégia de busca no MEDLINE teve como referência o repositório de estratégias de buscas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (48) e da *University of Alabama at Birmingham* (49). Após elaborada sua primeira versão, a estratégia foi revisada após avaliação por bibliotecária estrategista. Para as demais bases de dados essa estratégia foi adaptada considerando a especificidade de cada base. A estratégia para cada base de dados está descrita no Quadro 3.

Quadro 3 - Bases de dados e estratégias de busca

Base de dados	Estratégia
MEDLINE (via PubMed)	(((((methylphenidate[MeSH Terms]) OR methylphenidate[Title/Abstract]) OR ritalin*[Title/Abstract]) OR concerta[Title/Abstract]) OR tedeaga[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((cross-sectional studies[MeSH Terms]) OR cross-sectional[Title/Abstract]) OR prevalence[MeSH Terms]) OR prevalence[Title/Abstract]) OR transversal study[Title/Abstract]) OR cohort studies[MeSH Terms]) OR longitudinal studies[MeSH Terms]) OR follow-up studies[MeSH Terms]) OR prospective studies[MeSH Terms]) OR retrospective studies[MeSH Terms]) OR cohort[Title/Abstract]) OR longitudinal[Title/Abstract]) OR prospective[Title/Abstract]) OR retrospective[Title/Abstract]) OR frequency[Title/Abstract]) OR usage fee[Title/Abstract]) AND brazil*[Title/Abstract]) OR brazil[MeSH Terms])
Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)	(mh:(metilfenidato)) OR (tw:(ritalin\$)) OR (mh:(methylphenidate)) AND (tw:(cross-sectional studies)) OR (mh:(estudos transversais)) OR (tw:(transversal study)) OR (tw:(prevalence)) OR (tw:(prevalencia)) OR (tw:(cohort study)) OR (tw:(coorte)) OR (tw:(follow-up study)) OR (tw:(prospective study)) OR (tw:(retrospective study)) AND (mh:(brazil)) OR (mh:(brasil)) OR (tw:(brasil\$))
Scientific Eletronic Library Online (SciELO)	(methylphenidate) AND (prevalence) OR (cross-sectional study) OR (transversal study) OR (cohort study) OR (follow-up) OR (prospective) OR (retrospective) OR (frequency) OR (usage fee)  Coleção: Brasil
EMBASE (Elsevier)	('brazil'/exp OR 'brazil' OR 'brazilian'/exp OR 'brazilian' OR 'brazilians') AND ('methylphenidate'/exp OR 'concerta' OR 'methylfenidate' OR 'ritalin' OR 'rilatine') AND ('cross-sectional study'/mj OR 'cross-sectional design' OR 'cross-sectional studies' OR 'cross-sectional study' OR 'transversal study' OR 'cohort analysis'/mj OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'cohort analysis' OR 'follow up'/mj OR 'follow up' OR 'follow up study' OR 'follow-up studies' OR 'prevalence' OR 'frequency')
PsycINFO	mesh: methylphenidate <i>or</i> any field: ritalin <i>and</i> any field: prevalence <i>or</i> any field: frequency <i>and</i> any field: brazil <i>and</i> methodology: followup study <i>and</i> methodology: longitudinal study
Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( methylphenidate ) OR TITLE-ABS-KEY ( ritalin ) OR TITLE-ABS-KEY ( concerta ) AND TITLE-ABS-KEY ( cross-sectional ) OR TITLE-ABS-KEY ( prevalence ) OR TITLE-ABS-KEY ( transversal ) OR TITLE-ABS-KEY ( cohort ) OR TITLE-ABS-KEY ( follow-up ) OR TITLE-ABS-KEY ( prospective ) OR TITLE-ABS-KEY ( retrospective ) OR TITLE-ABS-KEY ( frequency ) OR TITLE-ABS-KEY ( "usage fee" ) AND TITLE-ABS-KEY ( brazil ) )
Catálogo de Teses e Dissertações CAPES e anais completos de congressos	Metilfenidato

Não houve nenhuma restrição de data de publicação ou idioma. O gerenciamento das referências bibliográficas obtidas pela busca foi feito com auxílio do software gerenciador de referências Mendeley® versão *on line*.

#### 4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Em uma primeira etapa, dois revisores de forma independente (GVS e TM) fizeram a seleção por meio da revisão do título. Nesse momento foram excluídos os estudos que pela análise do título já ficou claro a sua não inclusão. Nos estudos discordantes bastou apenas um revisor julgar o artigo elegível que ele passou para a etapa posterior.

A seleção na segunda e terceira etapas foram feitas pela leitura do resumo e leitura do texto completo, respectivamente, pela dupla (GVS e TM) de revisores de forma independente e pareada, as discordâncias foram resolvidas pela decisão de um terceiro revisor. Na terceira etapa foram excluídos os estudos cujas amostras não eram representativas.

Todas as etapas de seleção foram realizadas com o auxílio de planilhas do software Microsoft Excel®.

Os critérios de elegibilidade dos estudos encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4 - Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios	Descrição
População	Crianças e adultos brasileiros
Exposição	Relato de uso do metilfenidato
Desfecho	Prevalência, taxa de uso, percentual de uso, frequência de uso do metilfenidato
Tipo de estudo	Estudos seccionais e estudos de coorte

#### 4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada pela dupla de revisores (GVS e TM) de forma independente e pareada, e, no caso de discordâncias, estas foram resolvidas pelo terceiro revisor.

Foi elaborado um formulário específico de extração de dados (Apêndice I) com as seguintes informações:

1. Informações sobre a identificação do estudo;
2. Informações sobre o desenho do estudo;
3. Informações sobre a coleta de dados;
4. Informações sócio demográficas dos participantes;
5. Informações sobre os motivos e tempo de uso do MTF;
6. Informações sobre o subgrupo estudado;
7. Informações sobre a amostra;
8. Informações sobre a frequência para cada motivo de uso descrito;
9. Reações adversas após o uso do MTF;
10. Limitações do estudo.

Este formulário foi pré-validado pelos dois revisores em uma amostra inicial da busca, a fim de se verificar ajustes necessários antes da sua aplicação no restante dos estudos.

Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas de forma a facilitar a análise dos dados dos estudos com auxílio do software Excel®.

#### 4.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

As avaliações de qualidade dos estudos foram realizadas com base no *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* (50). Essa ferramenta inclui 9 itens para avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos que relatam dados de prevalência (Anexo I). Foram avaliados os seguintes critérios (tradução não validada):

1. Representatividade da amostra;
2. Recrutamento adequado dos participantes;
3. Tamanho adequado da amostra;
4. Descrição adequada do objeto e do ambiente de estudo;
5. Análise dos dados realizada com cobertura suficiente da amostra;
6. Utilização de critérios padrão para a medição da condição estudada;
7. Medição de maneira padrão e confiável de todos os participantes;
8. Análise estatística adequada;

## 9. Taxa de resposta adequada.

Para cada critério o estudo pode receber um “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não aplicável”. Para fins de análise comparativa, a cada resposta “sim” o estudo receberá um ponto. A avaliação de qualidade não foi utilizada como critério de exclusão dos artigos.

## 4.7 SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Foi realizada análise qualitativa dos resultados com o objetivo de traçar o perfil de uso do MTF na população brasileira, por meio da identificação dos estudos disponível de uso do MTF, analisando, assim, a frequência de uso do MTF, os subgrupos usuários e o motivo mais frequente para o uso em cada subgrupo.

Em havendo número suficiente de estudos com estimativas provenientes de amostras probabilísticas, foi prevista a possibilidade de síntese quantitativa com modelos de meta-análise de proporções (51). Dada sua limitação em relação à inferência estatística, as estimativas provenientes de estudos com amostras de conveniência ou ausência de menção à técnica de amostragem adotada não foram incluídas nos modelos de meta-análise. Seguindo o roteiro proposto em estudos prévios de meta-análise de prevalência (52), foram previstas análises com modelos de efeitos fixos e aleatórios a partir das estimativas de proporções de uso de metilfenidato de acordo com os motivos de uso relatados nos estudos. Considerando as potenciais distorções causadas por transformações das estimativas preconizadas em modelos do Inverso da Variância (IV) em estudos de prevalência, em especial a transformação do duplo arco seno (Freeman-Tukey)(53), as estimativas combinadas foram obtidas por transformações logit, contudo, foram conduzidas análises de sensibilidade com outras transformações (log, arcoseco e duplo arco seno) (54–56). Igualmente, foram conduzidas análises de sensibilidade com a correção de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ) (57–59) para o cálculo dos intervalos de confiança das estimativas combinadas nos modelos aleatórios.

A presença de heterogeneidade foi avaliada pela inspeção visual da direção, magnitude e sobreposição dos intervalos de confiança das estimativas nos gráficos em floresta (*forest plot*) e pela estatística  $I^2$ , assumindo-se um limiar de  $I^2 > 75\%$  como indicativo de alta heterogeneidade (60,61). Na hipótese de suspeita de

heterogeneidade substancial, foram investigadas as possíveis fontes por meio de modelos de metarregressão e análises de subgrupo. Para tanto, foram considerados os dados relacionados a potenciais modificadores de efeito (ao nível dos estudos): indicadores demográficos (sexo e idade), contextuais (população alvo, local e ano de coleta dos dados), tamanho amostral (n), taxa de resposta (participação nos estudos), delineamento do estudo (longitudinal ou transversal), instrumento de coleta (referência direta ou não ao metilfenidato nas perguntas) e qualidade geral do estudo (número de critérios JBI preenchidos). Na ausência de dados para algum dos preditos, foi adotada a Imputação de Médias Condicionadas (IMC)(62). Entretanto, preditores com dados ausentes em uma parcela substancial da amostra em análise (> 15%) foram desconsiderados nos modelos multivariados.

Seguindo as recomendações metodológicas de metarregressão (63), foram conduzidos inicialmente modelos univariados com cada um dos fatores, avaliando-se a significância de sua moderação do efeito ( $p$ -valor < 0,20) e a magnitude da heterogeneidade ( $I^2$  e  $R^2$ ). Posteriormente, foram construídos modelos multivariados com as combinações possíveis dos potenciais preditores identificados, buscando-se o modelo mais apropriado pela combinação das estatísticas de complexidade (*corrected Akaike Information Criteria* – AICc), na heterogeneidade residual (magnitude do  $I^2$ ) e na plausibilidade teórica. Após a identificação da combinação mais apropriada de preditores, foram delineadas análises de subgrupo para se estabelecerem as estimativas apropriadas de meta-análise.

Todas as meta-análises foram realizadas com a função “metaprop” do pacote “meta” do software livre R, versão 4.0.0 (64), com auxílio da interface RStudio, versão 1.3.959 (65). O código das análises conduzidas está disponível entre os apêndices deste trabalho.

## 5 QUESTÕES ÉTICAS

A revisão sistemática é uma pesquisa que utiliza dados de domínio público (dados primários já publicados) sem o envolvimento de seres humanos, dessa forma, não foi necessário submeter essa pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O protocolo da revisão sistemática foi previamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CDR42020156789.

## 6 RESULTADOS

Por meio da aplicação da estratégia de busca construída, foram recuperadas 779 referências nas fontes de dados pesquisadas, além de 15 referências pela busca manual, totalizando 794 referências. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 525 referências. Dessas, inicialmente pela seleção por título, foram incluídos 182, e, pelo resumo foram selecionadas, a princípio, 43 referências para leitura do texto na íntegra. Cinco artigos foram excluídos pela impossibilidade de obtenção do texto completo, apesar da tentativa de contato com os autores. Dessa forma, foram feitas a leitura completa de 37 referências. Após esta análise, 24 referências foram elegíveis para compor a revisão sistemática. O processo completo de seleção está descrito no fluxograma de seleção da Figura 3.

As vinte e quatro referências selecionadas se caracterizam da seguinte forma: 19 artigos científicos, 2 dissertações, 2 monografias de graduação e 1 anais de congresso. Os estudos foram publicados entre os anos de 2008 e 2020. A identificação dos estudos e os resultados extraídos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2, sendo descritos na sequência.

Figura 3 - Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática

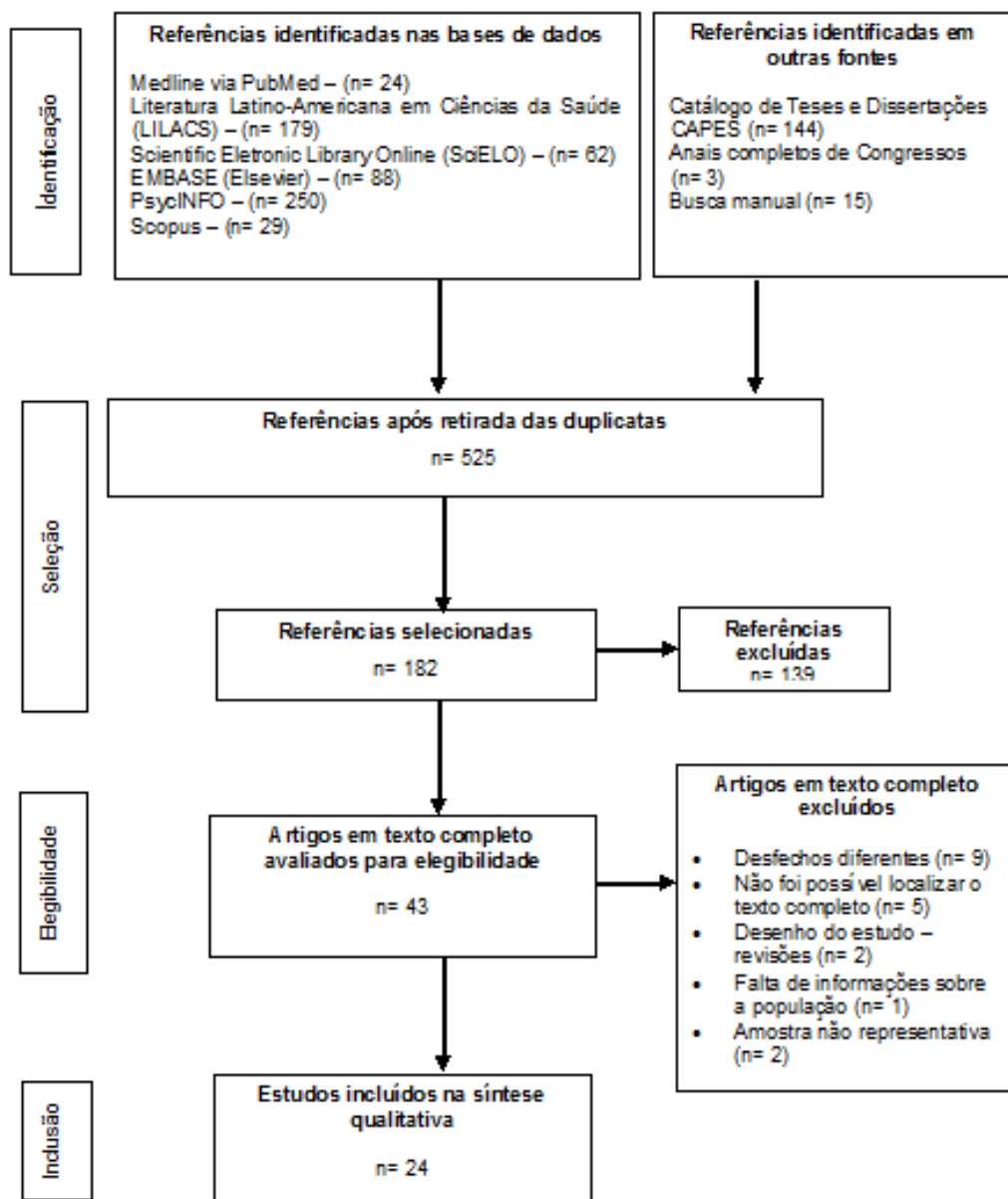


Tabela 1 - Características dos estudos de utilização do metilfenidato em estudantes

Estudo	Unidade da Federação	Desenho do Estudo	População Estudada	Tamanho da amostra (n)	Gênero	Faixa Etária	Motivo de uso do MTF*	Frequência de uso do MTF % (n)
Delgado et al. (2018) (66)	Minas Gerais	Transversal	Estudantes de medicina	710	F-393 (55,4%) M-317 (44,6%)	22,11 anos (DP 3,11)	Aprimoramento cognitivo	2.4 % (17)
Morgan et al. (2017) (39)	Rio Grande do Sul	Transversal	Estudantes de medicina	200	F-118 (60,2%) M-78 (39,8%)	23,3 anos (DP = 4,1)	Aprimoramento cognitivo	25,5% (51)
Coli et al. (2016) (67)	Minas Gerais	Transversal	Estudantes de medicina	120	F-70 (58,33%) M-50 (41,67%)	16-30 anos	Aprimoramento cognitivo TDAH	25% (30) 4,1% (5)
Souza et al. (2016) (68)	Minas Gerais	Transversal	Estudantes de medicina	120	F-53 (44,17%) M-67 (55,83%)	18-40 anos	Aprimoramento cognitivo	26% (31)
Silva Júnior et al. (2016) (69)	Tocantins	Transversal	Estudantes de medicina	373	F-194 (52%) M-179 (48%)	21.9 anos (±3.6)	Aprimoramento cognitivo Uso médico**	24,5% (89) 4,4% (16)
Silveira et al. (2014) (70)	Rio Grande do Sul	Transversal	Estudantes de medicina	152	F-91 (59,9%) M-55 (36,2%) NI-6 (3,9%)	25.8 anos ±2.76	Aprimoramento cognitivo Manutenção da vigília Uso médico**	23,02% (35) 3,95% (6) 11,18% (17)
Carneiro et al. (2013) (35)	Rio de Janeiro	Transversal	Estudantes de medicina	160	F-72 (45%) M-88 (55%)	NI	Aprimoramento cognitivo TDAH	23,72% (37) 2,56% (4)

Cruz et al. (2011)	Bahia	Transversal	Estudantes de medicina	186	F-78 (41,9%) M-108 (58,1%)	22 anos ( $\pm 2,8$ )	Aprimoramento cognitivo	8,6% (16)
Bassols et. Al (2008)	Rio Grande do Sul	Transversal	Estudantes de medicina	168	F-34 (43,6%) M-44 (56,4%)	22 anos ( $\pm 2,3$ )	-	0
Cândido et al. (2020) (41)	Minas Gerais	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>1</sup>	378	F-242 (64%) M-136 (36%)	27,9 anos (DP = 8,2)	Aprimoramento cognitivo TDAH Recreativo Manutenção da vigília	5,8% (22) 1,3% (5) 0,5% (2) 0,5% (2)
Wille et al. (2018) (71)	Rondônia	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>2</sup>	315	F-195 (61,90%) M-120 (38,10%)	18-23 anos	Aprimoramento cognitivo Experimentação Recreativo TDAH	17,46% (55) 5,4% (17) 3,8% (12) 2,2%(7)
Alberto et al. (2017) (72)	Rondônia	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>3</sup>	150	F-117 (78%) M-33 (22%)	NI	Aprimoramento cognitivo Experimentação TDAH	15,3% (23) 2% (3) 0,6% (1)
Roedel et al. (2017) (73)	Rio Grande do Sul	Transversal	Estudantes de psicologia	190	F-136(71,6%) M-54 (28,4%)	18-25 anos	TDAH Aprimoramento Cognitivo Outros motivos	4,2% 1,05% 1,05%
Cordeiro et al (2017) (40)	Paraná	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>4</sup>	793	F-563 (71%) M-230 (29%)	18-25 anos	Aprimoramento cognitivo	5.3% (42)
Menezes et al. (2017)	Rondônia	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>5</sup>	178	F-.128 (72%) M-50 (28%)	18-25 anos	Aprimoramento cognitivo	18% (32)

Affonso et al. (2016) (74)	Brasília	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>6</sup>	400	F-292 (73%) M-108 (27%)	18 -27 anos	Aprimoramento cognitivo Manutenção da vigília TDAH	3,25% (13) 1,5% (6) 1% (4)
Mota et. Al (2014)	Rio de Janeiro	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>7</sup>	150	F-97 (65%) M-53 (35%)	21-25 anos	Aprimoramento cognitivo	60% (90)
Cesar et al. (2012) (75)	27 capitais brasileiras	Transversal	Estudantes de diversas áreas <sup>8</sup>	12.294	NI	25 anos	TDAH	0,9% (110)
Donassolo (2016) (76)	Rio Grande do Sul	Transversal	Estudantes de cursos preparatórios	178	F-109 (61,2%) M-69 (38.8%)	27.44 anos (DP=3.5)	TDAH Aprimoramento cognitivo Outros motivos	18.5% (33) <sup>***</sup>

Nota: F = Feminino; M = Masculino; NI = Não informado

\* Aprimoramento Cognitivo = estudar, melhora da concentração, melhora do raciocínio, melhora da memória e melhora do rendimento acadêmico.

\*\* Não foi esclarecido qual o tratamento médico

\*\*\* O estudo não descreveu as frequências para cada motivo de uso do MTF

1 - Estudantes de exatas, humanas, biológicas/saúde, pós-graduação, residência médica e multiprofissional.

2- Estudantes de Administração, Agronomia, Arquitetura e Urbanismo, Biomedicina, Ciências Biológicas, Ciências Contábeis, Direito, Educação Física, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Medicina Veterinária, Serviço Social e Sistemas de Informação

3 - Estudantes de Biomedicina, Enfermagem e Farmácia

4 - Estudantes de Educação Física, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Nutrição, Odontologia e Radiologia

5 - Farmácia, Odontologia e Enfermagem

6 - Estudantes de Biomedicina, Enfermagem, Farmácia e Nutrição

7 - Estudantes de farmácia e Medicina

8 - Estudantes de exatas, humanas e biológicas

Fonte: Elaboração própria

Tabela 2 - Características dos estudos de utilização do metilfenidato em criança

Estudo	Unidade da Federação	Desenho do Estudo	População Estudada	Tamanho da amostra (n)	Gênero	Faixa Etária	Motivo de uso do MTF	Frequência de uso do MTF % (n)
Moreira et al. (2017) (77)	Santa Catarina	Transversal	Crianças	623	F-26 (20,5%) M-101 (79,5%)	3-16 anos	TDAH	17,3% (108)
Pelizzaro (2017) (78)	Rio Grande do Sul	Transversal	Crianças	2.488	F-37 (19,79%) M-150 (80,21%)	6–12 anos	TDAH	7,52% (187)
Armani (2016) (79)	Rio Grande do Sul	Transversal	Crianças	1.352	F-5 (16,6%) M-25 (83,4%)	6-10 anos	TDAH	2.2% (30)
Dal Pizzol et. al (2016) (80)	5 regiões brasileiras	Transversal	Crianças	7.528	F-3.697 (49,1%) M-3.831 (50,9)	6-12 anos	NI	3,0% (226)
Maciel (2013) (81)	Ceará	Transversal	Crianças	292	F-75 (25,7%) M-217 (74,3%)	7–10 anos	TDAH	6.6% (22)

Notas: F=Feminino; M=Masculino; NI=Não informado

Fonte: Elaboração própria

## 6.1 DESENHO DOS ESTUDOS

Vinte e três estudos tiveram delineamento transversal e um realizou estudo de casos. Em dezenove estudos a coleta das informações foi feita por meio de questionários autoaplicáveis, 2 por meio de questionário aplicado pelo pesquisador, 2 por meio de consulta em arquivos e 1 realizou consulta ao prontuário seguido de entrevista.

## 6.2 POPULAÇÃO DOS ESTUDOS

Dos 24 estudos incluídos, 5 avaliaram o uso do MTF em crianças, 9 em estudantes de medicina, 9 em estudantes de diversas áreas e 1 em estudantes de cursos preparatórios para concursos públicos.

Com relação aos estudos que incluíram estudantes de diversas áreas acadêmicas, apenas Cândido et al. (2020), Wille et al. (2018) e Cesar et al. (2012) incluíram estudantes das áreas de humanas e exatas, os demais avaliaram estudantes das áreas da saúde. Em Cândido et al. (2020) houve maior predomínio de usuários de MTF das áreas Biológicas/Saúde e de Humanas. Já no estudo de Cesar et al. (2012) a área de humanas concentrou a maior frequência de uso do MTF. Os demais estudos não definiram as áreas com maior frequência de uso do MTF.

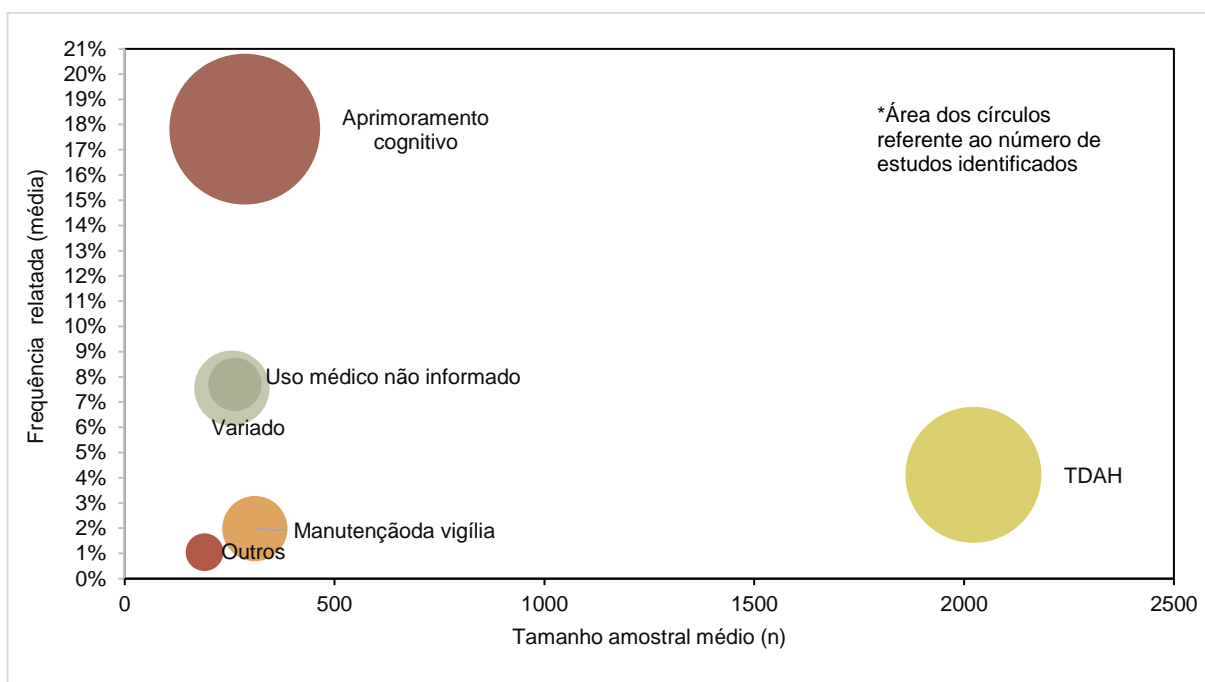
Quanto a região brasileira na qual os estudos foram realizados, destaca-se que 7 estudos foram realizados no Rio Grande do Sul, 4 em Minas Gerais, 3 em Rondônia, 1 no Paraná, 2 no Rio de Janeiro, 1 em Santa Catarina, 1 no Ceará, 1 em Brasília, 1 na Bahia e 1 em Tocantins. O estudo de Cesar et al. (2012) avaliou os dados de estudantes de 27 capitais brasileiras, identificou que a maioria dos estudantes em uso do MTF foram da região sudeste, contudo não houve especificação por Estado. Em Dal Pizzol et. al (2016) foram incluídas crianças das cinco regiões brasileiras.

## 6.3 MOTIVOS E FREQUÊNCIA DE USO DO MTF

Foram encontrados motivos distintos para o uso do MTF nas populações estudadas, contudo, destacam-se dois principais, são eles, o uso para o tratamento do TDAH e uso com fins de aprimoramento cognitivo, conforme se vê no Gráfico 1. O

uso para o aprimoramento cognitivo foi o motivo mais frequente de uso do MTF relatado pelos estudantes, com uma frequência média de 17,81%, já para o tratamento do TDAH, nas duas populações avaliadas, encontrou-se uma frequência média de 4,11%. Outros usos identificados foram para manutenção de vigília, como experimentação e o uso recreativo. Alguns estudos não informaram os motivos específicos para o uso do MTF.

Gráfico 1 - Motivos e frequência de uso do metilfenidato



Nota: Variado = uso recreativo, experimentação. Outros = Motivo não informado

Considerando que foi possível identificar duas populações específicas que fazem uso do MTF, optou-se por subdividir este tópico de acordo com os subgrupos identificados e abordar os motivos e suas frequências de uso de forma separada.

### 6.3.1 Estudantes

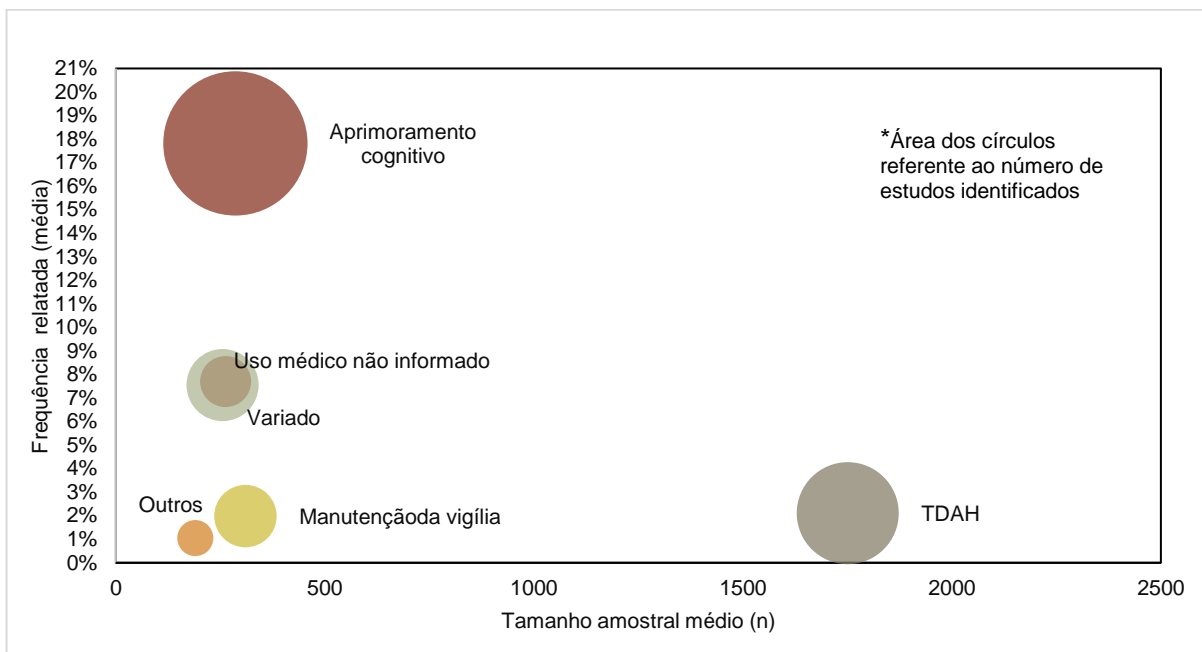
Nos dezenove estudos que avaliaram o uso do MTF em estudantes, a faixa etária dos participantes foi similar, ficando entre 18-30 anos. Houve predomínio na participação do gênero feminino, apenas em Carneiro et al (2013), Souza et al. (2016) e Cruz et al. (2011) a população masculina foi maior.

Em dezoito estudo foi identificado o uso de MTF por uma parcela dos participantes, no momento da pesquisa ou em algum momento da vida. Em Bassols et. al (2008) não houve relato por parte dos estudantes de uso do MTF para qualquer finalidade, cabe destacar que o questionário aplicado nesse estudo não questionava o uso de MTF e sim de substâncias estimulantes. O principal motivo de uso foi o aprimoramento cognitivo, somente o estudo de Cesar et al. (2012) restringiu sua avaliação aos usuários de MTF prescritos para tratamento médico, motivo pelo qual não houve relatos de uso para o aprimoramento cognitivo. Todavia outros usos também foram identificados, conforme se vê no Gráfico 2.

O uso do MTF para o aprimoramento cognitivo apresentou uma frequência média de 17,81%, sendo predominantemente maior do que os outros usos relatados. A frequência de uso no aprimoramento cognitivo apresentou uma variação ampla, as menores frequências encontradas foram de 2,4%, 3,25%, 5,80% e 8,6%, em Delgado et al. (2018), Affonso et al. (2016), Cândido et al. (2020) e Cruz et al. (2011), respectivamente. Por outro lado, foram encontradas frequências bem distintas de 60% em Mota et. al (2014), 26% em Souza et al. (2016), 25,5% em Morgan et al. (2017) e 24,5% em Silva Júnior et al. (2016).

Os estudos encontrados na literatura que avaliaram o uso do MTF para o tratamento do TDAH foram em menor quantidade, inclusive em alguns estudos o diagnóstico de TDAH foi critério de exclusão. A frequência média encontrada foi de 2,10%, sendo a variação nas frequências encontradas consideravelmente menor, a maior frequência encontrada foi de 4,10% em Coli et al. (2016), seguidas por 2,2%, 1,30, 1%, 0,9% e 0,6%, em Wille et al. (2018), Cândido et al. (2020), Affonso et al. (2016), Cesar et al. (2012) e Alberto et al. (2017), respectivamente. Os estudos de Silva Júnior et al. (2016) e Silveira et al. (2014) encontraram o uso de MTF para tratamento médico com uma frequência de 4,4% e 11,18%, respectivamente, contudo, não definiram para qual tratamento médico o medicamento foi utilizado.

Gráfico 2 - Motivos e frequência de uso do metilfenidato em estudantes



Nota: Variado = uso recreativo, experimentação. Outros = Motivo não informado

Os outros motivos encontrados para o uso do MTF pelos estudantes foram manutenção da vigília com frequências de 3,95% em Silveira et al. (2014), 0,5% em Cândido et al. (2020) e 1,5% em Affonso et al. (2016); uso recreativo com 0,5% em Cândido et al. (2020) e 3,8% Wille et al. (2018); e experimentação com 5,4% em Wille et al. (2018) e 2% em Alberto et al. (2017).

Alguns estudos avaliaram a forma de aquisição do MTF, em Silveira et al. (2014) 71,42% dos estudantes adquiriram o medicamento por meio de amigos, ou seja, sem a prescrição médica. Também adquiriram o MTF sem prescrição médica 87% dos estudantes avaliados por Mota et al. (2014), 24,5% por Silva Júnior et al. (2016) e 8,6% por Cruz et al. (2011). Diferentemente do ocorrido nos estudos de Donassolo (2016) e Alberto et al. (2017), onde houve uma frequência de 30,3% e 45%, respectivamente, de relatos de uso do MTF com prescrição médica para o aprimoramento cognitivo. Em Affonso et al. (2016) os estudantes também relataram o uso do medicamento com prescrição para o aprimoramento cognitivo.

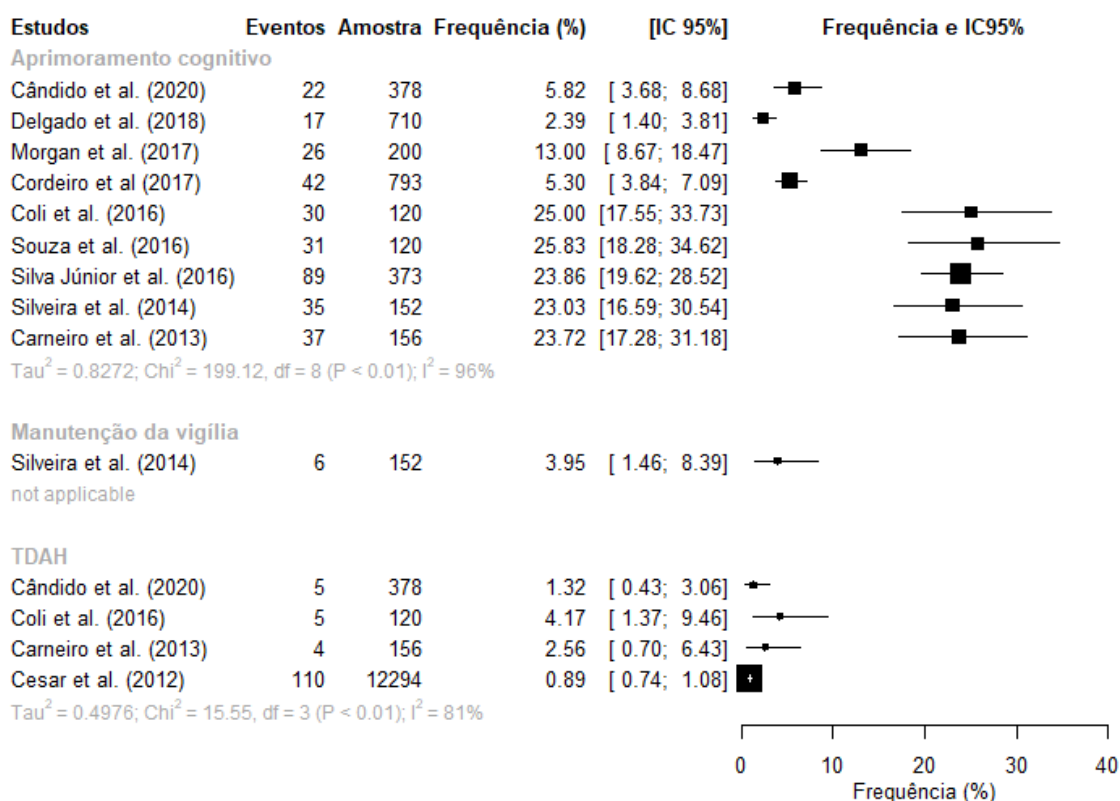
Em relação à associação no uso do MTF com outras substâncias, nos estudos em que se avaliou essa questão, o álcool se destacou como a substância na qual os estudantes relataram mais fazer uso em associação. Os relatos de associação de MTF com álcool apareceram em 90,3% dos estudantes no estudo de Cesar et al.

(2012), 55,5% em Cândido et al. (2020) e 14,2% em Silveira et al. (2014). A associação com drogas ilícitas foi encontrada no estudo de Cesar et al. (2012) e com cocaína em 23,33% no estudo de Coli et al. (2016).

### 6.3.1.1 Meta-análise na população de estudantes

Após a seleção, extração e análise qualitativa dos dados, foi identificado um total de 10 estudos que estimaram a frequência de uso de metilfenidato e seus motivos a partir de amostras probabilísticas de estudantes. A partir dos dados disponíveis sobre os motivos específicos de uso (Figura 4), considerou-se factível a condução de meta-análises sobre o uso específico para aprimoramento cognitivo e tratamento de TDAH na amostra de estudantes de medicina.

Figura 3 - Gráfico em floresta dos estudos com relato de uso do metilfenidato pelos estudantes

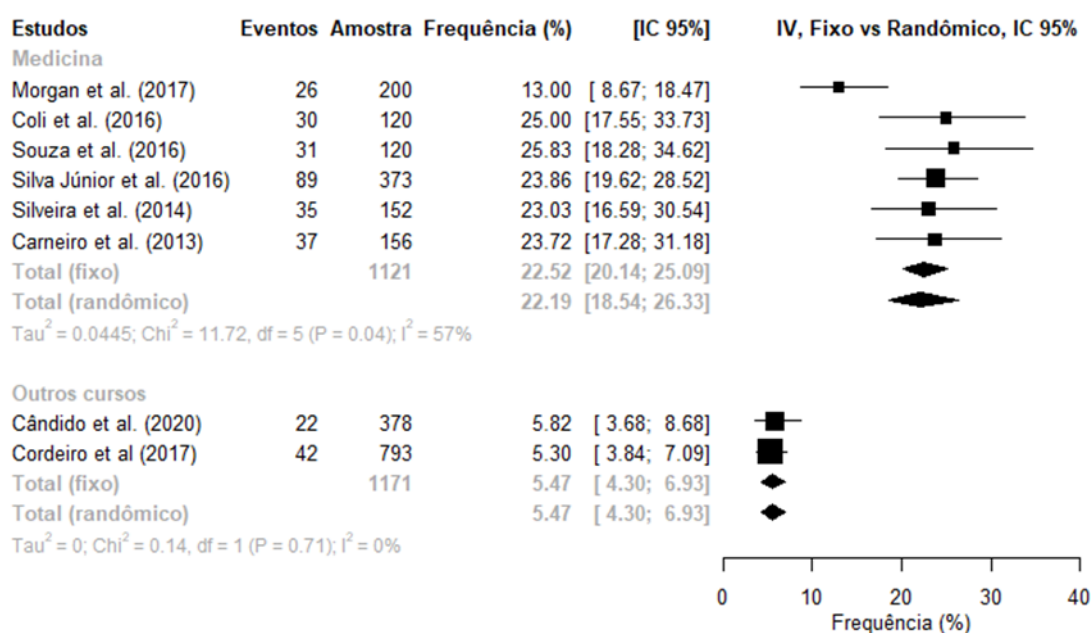


### Aprimoramento Cognitivo

Ao se considerar todos os estudos incluídos com amostras probabilísticas e relatos de uso do metilfenidato com o intuito de aprimoramento cognitivo, foi identificada uma alta heterogeneidade, tanto pela magnitude da estatística  $I^2$  de 96% (IC95%: 94,1% a 97,3%), quanto pela direção e sobreposição dos intervalos de confiança das estimativas de frequência obtidas, conforme ilustrado na Figura 4.

Dessa forma, após a condução dos modelos de metarregressão com os preditores descritos anteriormente, foram identificadas como possíveis causas: a população alvo (estudantes de Medicina vs. Outros cursos), o instrumento de coleta (a citação ou não do metilfenidato no instrumento de coleta de dados), o tamanho amostral (n), o ano da coleta de dados e a taxa de respostas. Após a análise da combinação destes fatores, observou-se que a consideração conjunta do efeito da população-alvo e do instrumento de coleta seria o modelo mais apropriado para se obterem as estimativas de meta-análise com pouca influência de heterogeneidade (p-valor: 0,0003,  $I^2$ : 49,41%;  $R^2$ : 96,03% e AICc: 17,38). Assim, considerando apenas os dados dos estudos que, além de adotarem uma amostragem probabilística, citaram claramente o metilfenidato no instrumento de coleta, foram conduzidas as meta-análises por subgrupo de estudantes (Medicina vs. Outros cursos).

Figura 4 - Gráfico em floresta com meta-análise dos estudos com relato de uso do metilfenidato com o intuito de aprimoramento cognitivo por estudantes de medicina e de Outros cursos

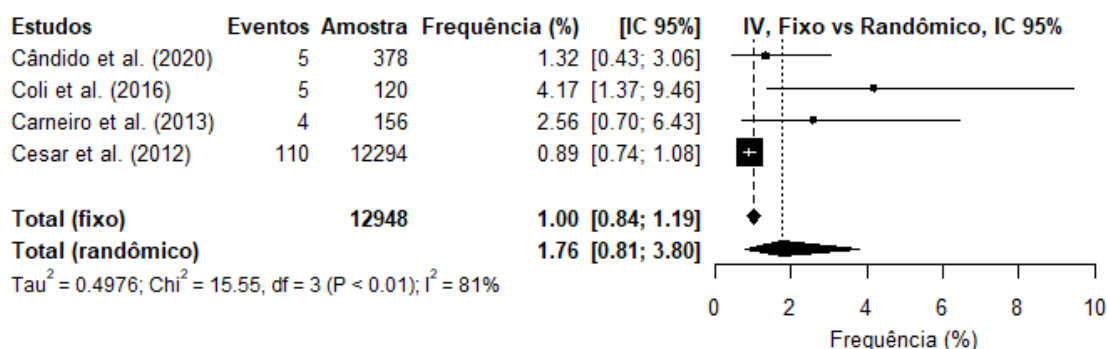


Com ilustrado na Figura 5, ao se combinarem as estimativas dos estudos incluídos, observa-se que 22,19% (IC95%: 18,54 a 26,33%,  $I^2$ : 57%, 6 estudos,  $n = 1.121$ ) dos estudantes de Medicina referiram já ter feito uso de metilfenidato com o intuito de aprimoramento cognitivo. Por outro lado, apenas 5,47% (IC95%: 4,30 a 6,93%,  $I^2$ : 0%, 2 estudos,  $n = 1.171$ ) dos estudantes de outros cursos referiram o mesmo uso do metilfenidato.

### Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Considerando o relato específico de uso do metilfenidato para o tratamento de TDAH, observa-se que 1,76% (IC95%: 0,81 a 3,80%;  $I^2$ : 81%; 4 estudos,  $n = 12.984$ ) os estudantes entrevistados referiram já ter feito o uso do metilfenidato para o tratamento desta condição (Figura 6).

Figura 5 - Gráfico em floresta da meta-análise dos estudos com relato de uso do metilfenidato com o intuito de tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) por estudantes



O valor da estatística  $I^2$  de 80,7% (IC95%: 49,3% a 92,7%) indica a presença de fontes potenciais de heterogeneidade na combinação dos estudos relatando o uso em TDAH. Contudo, dado a limitação do número de estudos incluídos e da relevância da magnitude da variação e sobreposição das estimativas, não foi considerada a obtenção de estimativas combinadas por modelos de metarregressão e análises de subgrupos.

### 6.3.2 Crianças

Na maioria dos estudos as crianças pesquisadas eram assistidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Com exceção do estudo de Moreira et al. (2017) e Dal Pizzol et al. (2016) que não fizeram menção a forma de acesso ao medicamento, em todos os outros a aquisição do MTF foi feita pelo Sistema Público de Saúde, mediante prescrição médica. A idade das crianças na maior parte dos estudos foi semelhante, ficando na faixa etária de 6 – 11 anos, com a prevalência de 74% do gênero masculino.

O motivo para o uso do MTF nas crianças foi para o tratamento do TDAH, as frequências encontradas variaram de 17,3% em Moreira et al. (2017) a 2,2% em Armani (2016). Em Pelizzaro (2017) e Maciel (2013) as frequências ficaram em 7,52% e 6,6%, respectivamente.

Em Dal Pizzol et al. (2016) foi realizado um estudo de base populacional e nacional em que foram pesquisadas crianças das zonas urbanas das cinco regiões brasileiras. O estudo relatou a frequência de uso do MTF pelas crianças de 3,0%, todavia não foram relatados os motivos de uso.

Em relação as especialidades médicas que prescreveram o MTF, apenas o estudo de Pelizzaro (2017) avaliou essa questão. A neurologia pediátrica prescreveu o medicamento com uma frequência de 50,27%, seguida da psiquiatria (18,72%), clínica geral (12,30%), neurologia (11,76%) e pediatria (6,95%).

Dada a heterogeneidade e o número limitado de estudos identificados com relato de uso por crianças, tornando pouco viável a condução de análises de subgrupo e metarregressões para investigação de possíveis fontes de heterogeneidade, não foi considerada a condução de meta-análises neste grupo populacional.

## 6.4 REAÇÕES ADVERSAS IDENTIFICADAS

Do total dos estudos, 12 coletaram informações sobre os efeitos colaterais percebidos pelos participantes ao utilizarem o MTF. Onze estudos foram em estudantes e apenas um em crianças. A maior parte das reações adversas relatadas foram similares entre os participantes, conforme se vê no Quadro 5.

Quadro 5- Reações adversas ao uso do metilfenidato descritas nos estudos

Estudo	Reações Adversas
Carneiro et al. (2013)	Taquicardia, ansiedade, tremores, perda de apetite, boca seca e sensação de cansaço
Roedel (2017)	Sensação de cansaço
Affonso et al (2016)	Cefaleia, taquicardia, insônia, boca seca, enjoo e dor no corpo
Alberto et al. (2017)	Boca seca, cefaleia, insônia, palpitação e perda de apetite.
Coli et al. (2016)	Perda do apetite, ansiedade, tremores, euforia, taquicardia, cefaleia, insônia e irritabilidade
Souza et al (2016)	Taquicardia, perda de apetite, boca seca, alterações comportamentais, tremores e ansiedade
Cordeiro et al (2017)	Estresse e declínio da sensação de bem-estar
Silva Júnior et al. (2016)	Taquicardia, palpitação, perda de apetite, nervosismo, boca seca, tremores, arritmia e náuseas
Wille et al. (2018)	Insônia, dor de cabeça, palpitação, náusea, perda apetite e boca seca
Menezes et al. (2017)	Insônia, cefaleia, irritação, taquicardia, visão turva, boca seca e náuseas
Mota et. Al (2014)	Insônia, dor abdominal, cefaleia, náuseas, ansiedade, euforia, irritabilidade, diminuição apetite, tristeza, tiques e tonteira
Moreira et al. (2017)	Perda de apetite, tontura, enjoo, dor muscular, dor no estômago, sonolência, cefaleia e ganho de peso

Ademais, mesmo apresentando os efeitos colaterais uma parcela dos participantes relatou a continuidade no uso do MTF com a finalidade de aprimoramento cognitivo.

## 6.5 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

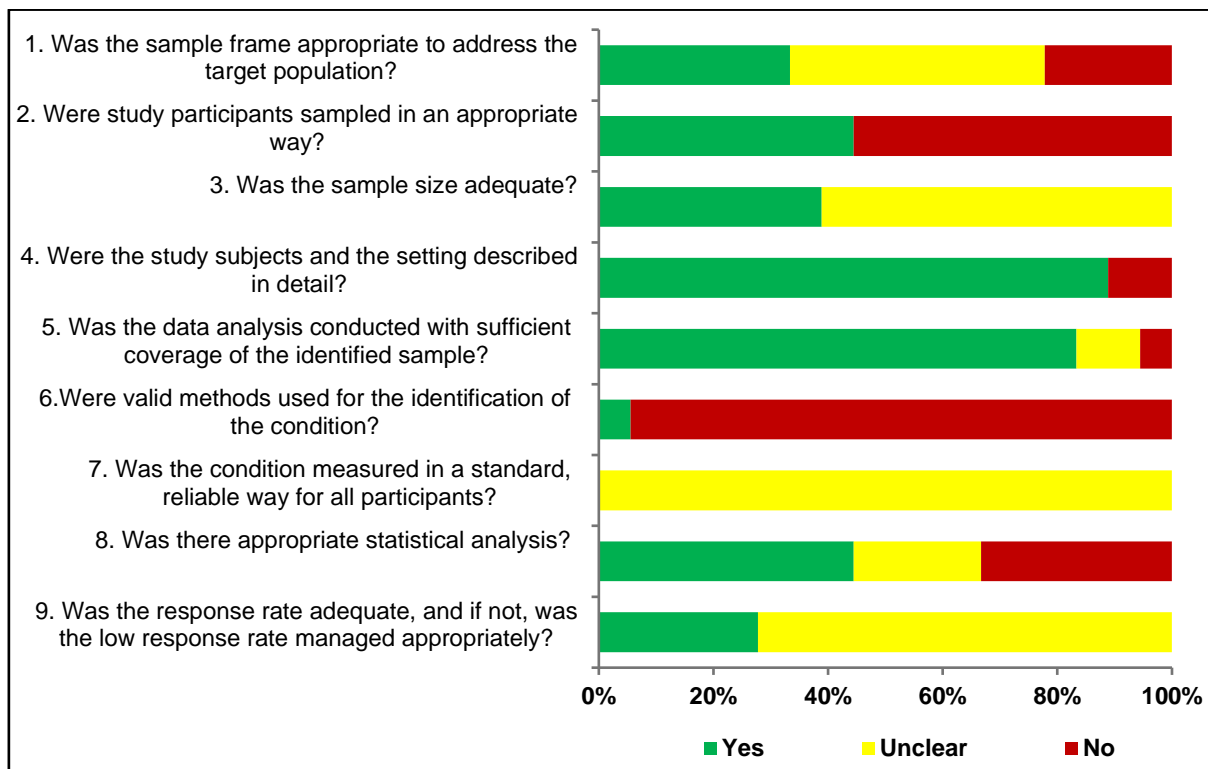
A qualidade metodológica dos estudos, com base no *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* (50), foi realizada em 23 estudos. No estudo de Roedel et al. (2017) não foi possível realizar a avaliação pois o relato foi apresentado como resumo publicado em congresso, não havendo informações detalhadas do método para avaliação. Foram avaliados 9 itens, para cada item o

estudo recebeu “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não aplicável”. Para cada resposta “sim” o estudo recebeu um ponto.

A apresentação dos resultados da avaliação de qualidade foi dividida por população e encontra-se nas Figuras 7 e 8.

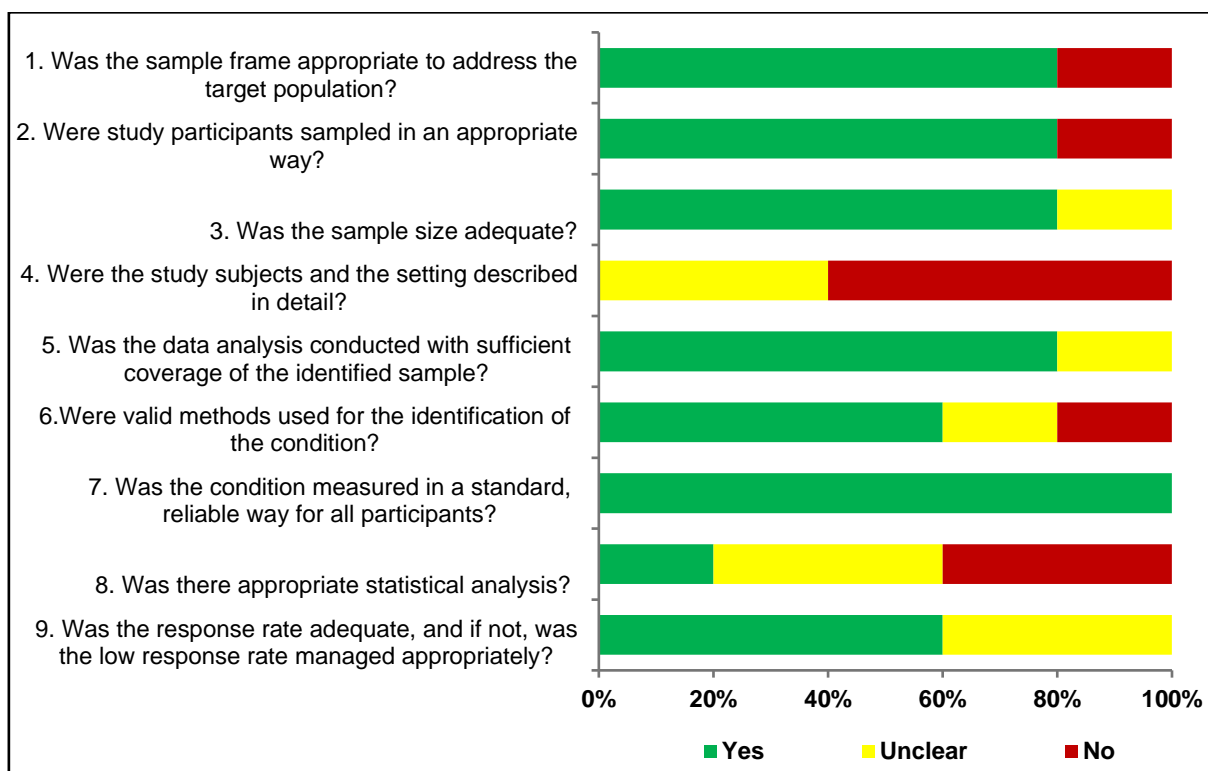
Conforme se observa na Figura 7, nas questões 1 e 2 que se referem as técnicas de amostragem, não foi possível garantir a representatividade das amostras de alguns estudos, uma vez que foram feitas por conveniência. Fato esse que foi motivo de exclusão desses estudos da meta-análise. Outros pontos importantes observados nos estudos são a forma de classificação no uso do MTF com base em autorrelatos, o fato de que na maioria dos estudos não ter sido esclarecida a taxa de recusa de participação, e, por fim, a não adoção de métodos estatísticos adequados em uma parte importante dos estudos.

Figura 6- Avaliação da qualidade dos estudos em estudantes



Fonte: Elaboração própria

Figura 7 - Avaliação da qualidade dos estudos em crianças



Fonte: Elaboração própria

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 ESTUDANTES

No que se refere ao gênero, prevaleceu a participação do sexo feminino. De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE), 2º trimestre de 2018, do contingente de universitários as mulheres representavam 52,6% na rede pública de ensino e 58,0% na rede privada de ensino (89). Esses dados podem explicar a maior frequência de participação feminina nos estudos realizados. Uma vez que não foi avaliada a frequência de uso por gênero, não se pode concluir que as mulheres foram as maiores consumidoras do MTF. Por terem sido estudo que avaliaram na maioria universitários, a idade dos participantes se concentrou na faixa etária de 18 – 30 anos.

O uso do MTF com finalidade não médica foi citado em 89% dos estudos nessa população, sendo o aprimoramento cognitivo o principal motivo relatado. O uso para o tratamento médico foi relatado em 52% dos estudos, em que o TDAH foi o principal motivo para o uso. Os resultados da meta-análise apontaram que 22,19% dos estudantes de medicina já referiram terem feito uso do MTF com o objetivo de aprimoramento cognitivo, enquanto que apenas 5,47% dos estudantes de outros cursos referiram o mesmo uso.

Vale destacar que alguns estudos não compuseram a meta-análise, devido a qualidade na metodologia aplicada. Os estudos que se utilizaram de amostra não probabilística por conveniência foram excluídos da avaliação. Esse viés amostral não garante a representatividade da amostra, uma vez que a seleção pode ter sofrido influência dos pesquisadores (90). Outro ponto importante a ser mencionado foi o não informe por esses estudos sobre a taxa de resposta, limitando a avaliação sobre a influência do viés de seleção (91).

A frequência encontrada para os estudantes de medicina nesse estudo ficou acima da frequência encontrada em um estudo realizado com estudantes de medicina na África do Sul (85), em que aproximadamente 11,0% dos estudantes faziam uso do MTF no momento da pesquisa com a finalidade de melhora nos rendimentos acadêmicos. Já em estudos realizados com estudantes de outros cursos as frequências ficaram parecidas. Em um estudo Suíço (86) foi relatada uma frequência de 4,1% no uso do MTF pelos estudantes com finalidade de aprimoramento cognitivo.

A justificativa para o uso do MTF foi a pressão de desempenho sofrida em relação aos estudos.

Nos Estados Unidos os índices de crescimento de uso dos medicamentos psicoestimulantes, dentre eles o MTF, indicam que essa classe de medicamentos está sendo cada vez mais utilizada indiscriminadamente, inclusive por estudantes (87). Um estudo realizado com estudantes de 119 faculdades americanas averiguou que 6,9% dos entrevistados já haviam utilizado psicoestimulantes, dentre eles o MTF, para o aprimoramento cognitivo (88).

Esses dados apontam que o uso indiscriminado do MTF pelos estudantes é uma realidade tanto no Brasil quanto em outros países. O uso de fármacos psicoestimulantes aumentou no ambiente acadêmico de tal modo que, em alguns países, já é considerado um problema de saúde pública (83). Um outro fator importante evidenciado nesse estudo é de que os estudantes de medicina são uma população alvo de pesquisas de uso de MTF e apresentam uma frequência elevada de uso em comparação com estudantes de outros cursos. Para Carneiro et al. (2013), Souza et al. 2016 e Morgan et al. (2017), esse fato provavelmente seja justificado pelo estresse inerente ao curso de medicina, além da competitividade, exigindo várias horas de estudo e uma grande quantidade de conteúdo a ser memorizado. O conhecimento e a proximidade com os medicamentos pode estar sendo o fator facilitador desse uso indiscriminado.

Apesar dos achados sobre o uso do MTF entre os estudantes, ainda não há nenhuma evidência científica que comprove que o medicamento apresente melhora no aprimoramento cognitivo. Uma meta-análise encontrou resultados que sugerem uma melhoria na memória, mas nenhuma evidência consistente de outros efeitos potencializados foi descoberto (92). Na revisão feita por Advokat (2010) os estudos em adultos sem TDAH sugeriram que os neuroestimulantes não promoveram a aquisição de novas informações, contudo melhoraram a retenção de informações adquiridas anteriormente e facilitaram a consolidação da memória. Não ficou claro se a melhoria ocorreu na presença de algum déficit fisiológico. As evidências achadas não sustentam a conclusão de que neuroestimulantes são aprimoradores cognitivos (93). Diferentemente em Agay et al. (2010), os resultados encontrados demonstraram que o MTF aprimorou aspectos específicos do desempenho cognitivo (94).

Um fato que pode mascarar o possível efeito do MTF no aprimoramento cognitivo acadêmico é de que o MTF não é usado de forma contínua, os estudantes utilizam principalmente nos dias anteriores aos testes. Os agentes estimulantes, nesses casos, tornam ainda mais difícil o aprendizado, pois o indivíduo se torna eufórico e acordado, impedindo a quantidade adequada de descanso que é necessário para consolidação da memória (95).

Em relação ao tratamento do TDAH, a meta-análise apontou que 1,76% dos estudantes relataram terem feito uso do MTF com essa finalidade.

O diagnóstico de TDAH em adultos, assim como o uso do MTF como tratamento, têm sido pouco discutidos na literatura científica. Até o momento, não há consenso sobre a prevalência de TDAH nessa população, tal qual não há dados precisos sobre o uso do MTF. Esse fato pode ser explicado devido à dificuldade no diagnóstico, os sintomas relativos à doença são facilmente mascarados por outras condições comórbidas, que afetam a vida acadêmica, profissional, afetiva e social do indivíduo, ocasionando o subdiagnóstico da doença (28).

Estima-se que 60% a 70% das pessoas que tiveram TDAH na infância mantêm o transtorno na vida adulta. Um estudo realizado no Brasil obteve uma prevalência de 5,2% de TDAH em adultos de 18 – 44 anos (96). Já um estudo realizado na Espanha encontrou uma prevalência geral de TDAH de 0,04% em adultos de 18 – 44 anos (97). Nos Estados Unidos os estudos relatam uma prevalência de 4,1 % na mesma faixa etária (98).

É possível que as poucas publicações sobre o tema estejam relacionadas ao subdiagnóstico da doença e conseqüente subtratamento. Dada a relevância do tema, mais estudos devem ser realizados com a finalidade de conhecer e entender como o TDAH se caracteriza na população adulta, quais as particularidades da doença no adulto, que diferem da doença nas crianças, além de contribuir para a melhoria no diagnóstico e no tratamento efetivo da doença.

Quanto à forma de aquisição do medicamento para o uso não médico, em alguns estudos o medicamento foi adquirido sem prescrição médica, com ajuda de familiares e amigos. Cabe ressaltar que houve relatos de estudantes que adquiriram o MTF com indicação médica.

Esse achado estimula o debate sobre uso *off label*<sup>d</sup> do medicamento. A literatura científica apresenta pontos de vista distintos em relação ao uso *off label* do MTF por indivíduos saudáveis. Há autores que defendem que os psicoestimulantes são agentes seguros e sua utilização é uma escolha pessoal. Para isso, recomendam a realização de pesquisas que avaliem o balanço entre o risco e benefício e o estabelecimento de regulamentação adequada, como por exemplo, a prescrição do medicamento somente por profissionais capacitados como forma de garantir a segurança e impedir o abuso (36). De fato, a regulamentação sobre o uso *off label* do MTF deve ser amplamente avaliada, muitos indivíduos se submetem aos riscos inerentes ao uso indiscriminado do medicamento. Conforme descritos nesse estudo, alguns estudantes adquiriram o MTF de forma ilegal, ou seja, sem prescrição médica e através de amigos. Esse fato é preocupante, uma vez que não se garante os padrões de qualidade do medicamento determinados pela Anvisa, bem como posologia adequada. Os opositores ao uso do MTF com essa finalidade defendem que seria uma opção antiética e uma atitude seletiva aumentar a concentração e memória, sem ao menos saber os efeitos que essas agentes podem causar em pessoas sem recomendação para o uso. Além disso, o uso indiscriminado pode acabar gerando problemas como tolerância e dependência psicológica e emocional. Outro fato que também corrobora para a não aceitação desse tipo de prática é a relação existente entre o uso dos psicoestimulantes e o consumo de outras drogas lícitas e ilícitas, o que representa risco à saúde do indivíduo (37).

Um estudo realizado no Brasil com universitários, visando avaliar o que essa população pensa sobre o uso do MTF para melhorar o rendimento acadêmico, demonstrou não haver consenso sobre a prática. Alguns estudantes consideram o uso ilícito, devendo ser proibido, já outros foram a favor da legalização da prática com a condição que sejam tomados os cuidados necessários para o uso seguro. Uma parte também relatou que os indivíduos deveriam ser livres para escolher usar ou não fármacos para o aprimoramento cognitivo (7).

Coelho (2016), relata uma entrevista com um médico psiquiatra que declara receber demandas para o MTF em sua clínica. Os pacientes chegam em sua clínica

---

<sup>d</sup> O uso *off label* de um medicamento é definido pela Anvisa como o uso para uma condição que não consta registrada na bula, incluindo indicações e posologias não usuais, é feito por conta e risco do médico que o prescreve (94).

alegando necessidade de uso do MTF por estarem com rotinas árduas de estudo. Relata ainda que a prescrição médica traz segurança aos usuários, uma vez que o médico é a garantia no controle dos possíveis riscos associados ao uso do medicamento (96).

Nesse trabalho, alguns estudos avaliaram o uso de outras drogas associadas ao uso do MTF. O álcool foi apontado como a substância frequentemente mais associada ao uso do MTF. Uma associação importante encontrada em Coli et al. (2016) foi de que 23,3% dos estudantes relataram fazer uso do MTF associado a cocaína.

Observa-se que os estudos que avaliaram a associação do uso de MTF com outras drogas encontraram resultados importantes, com potencial de risco à saúde. Dessa forma, são necessários estudos que auxiliem na compreensão do tema, principalmente demonstrando se o MTF leva ao uso de outras drogas ou se há relação sinérgica entre o uso concomitante dessas substâncias.

Um outro fato preocupante encontrado nos estudos analisados são as outras motivações para o uso do MTF como para a manutenção da vigília e o uso recreativo (experimentação e ir a festas). Silveira et al. (2014), que avaliou estudantes de medicina, encontrou uma frequência de uso de 17,14% do MTF com a finalidade de se manter acordado e 31,42% de uso apenas por experimentação, assim como Alberto et al. (2017), que encontrou o uso de MTF em 10% dos estudantes como experimentação.

No tocante as reações adversas descritas nos estudos, as mais citadas foram taquicardia, perda do apetite, boca seca, tremores e cefaleia. Um estudo realizado no Paquistão com estudantes, encontrou as seguintes reações adversas: sonolência, dores generalizadas, estresse de rebote, dor de cabeça (97), ressalta-se que esses efeitos também foram relatados em menor frequência, nos estudos avaliados nesse trabalho. Observa-se que todas essas reações adversas descritas estão previstas na bula do medicamento (15).

Considerando o efeito do viés de esquecimento, uma vez que a coleta de dados foi realizada, na maioria dos estudos, por questionário autoaplicável, e que algumas das reações adversas podem se relacionar a outras causas, é possível que as reações adversas encontradas estejam subestimadas. Apesar das evidências científicas

comprovarem a segurança da classe à qual pertence o MTF, ainda não se determinou se seus efeitos predispoem certos pacientes a eventos graves, ou se produzem adaptações fisiológicas não determinadas anteriormente ou alterações patológicas durante exposições de longo prazo (42). Faltam estudos de médio e longo prazo sobre os prejuízos associados ao consumo indiscriminado do MTF.

## 7.2 CRIANÇAS

A carência de estudos nessa população ficou evidente na elaboração desse trabalho. Fato esse que dificultou a obtenção de dados robustos sobre o perfil de uso do MTF pelas crianças, o que auxiliaria a compreender como o MTF está sendo utilizado e quais os resultados obtidos. Nesse trabalho foram encontrados 5 estudos que avaliaram o uso do MTF em crianças, porém apenas 2 são artigos publicados, os demais se referem a monografias de graduação e dissertações de mestrado.

A participação do gênero masculino foi prevalente, ficando acima de 74% na maioria dos trabalhos. Esses valores podem ser explicados provavelmente pelo fato de as meninas apresentarem o TDAH com o predomínio de desatenção em detrimento da hiperatividade/impulsividade que predomina nos meninos. A desatenção pode causar menos transtornos aos familiares e à escola, e, portanto, as meninas acabam sendo menos encaminhadas para o tratamento em relação aos meninos. Contudo, os dados da literatura mostram que há uma proporção que pode variar aproximadamente de 2:1 a 9:1 entre meninos e meninas com diagnóstico de TDAH (67 e 68). A faixa etária das crianças na maioria dos estudos foi semelhante entre 6 – 12 anos. A idade pesquisada pelos estudos condiz com a idade de diagnóstico e tratamento do TDAH (99).

Dado o número reduzido de estudos encontrados e a grande heterogeneidade observada nos estudos não foi possível conduzir a meta-análise para a frequência de uso do MTF nessa população. Vale considerar também que os estudos se basearam em análise de prontuários, ou seja, as amostras não são representativas da população. Apenas Dal Pizzol et al. (2016) realizou pesquisa com amostra representativa da população, no estudo de base populacional e nacional, onde foi encontrada frequência de uso de 3,0% (IC95%: 0,6 a 12,8) do MTF pelas crianças. Contudo, como limitação o estudo não relatou o motivo de uso do MTF.

O estudo de Moreira et al. 2017 apontou que 92,6% das crianças com diagnóstico de TDAH utilizavam o MTF como o tratamento. O resultado encontrado foi expressivo, considerando que o tratamento medicamentoso do TDAH não é recomendado como primeira linha.

O tratamento do TDAH em crianças envolve uma abordagem multidisciplinar, engloba intervenções psicossociais e psicofarmacológicas, envolvendo a participação de múltiplos agentes sociais como pais, educadores e profissionais de saúde (23). A primeira linha de tratamento são práticas que integram intervenções psicológicas, comportamentais e ocupacionais, e só após, se combina essas ações com a terapia farmacológica (31). Há escassez de informações na literatura científica que avalie como está sendo realizado o tratamento nas crianças com TDAH, contudo, é preciso fomentar essa discussão para que não haja a medicalização indevida de crianças.

As frequências encontradas de uso do MTF para o TDAH foram de 7,52%, 6,6% e 2,2%, em Pelizzaro (2017), Maciel (2013) e Armani (2016), respectivamente. De acordo com o estudo da Associação Brasileira de Déficit de Atenção, o TDAH acomete entre 3% e 5% da população mundial. No Brasil as estimativas de prevalência de TDAH em crianças e adolescentes variam amplamente, com valores entre 0,9% e 26,8% (99).

Em relação as especialidades médicas que prescreveram o MTH, apenas 1 estudo colheu esses dados. Em Pelizzaro (2017) os maiores prescritores foram psiquiatria, pediatria e neurologia. Esses achados estão de acordo com o estudo de Perine et al. (2014), no qual as especialidades médicas que mais indicaram o MTF foram os neurologistas, psiquiatras e pediatras (100).

Corroborando com esses dados, o Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) da Anvisa mostrou que, nos anos de 2009 a 2012, as especialidades médicas que mais prescreveram o MTF foram a pediatria, neurologia e psiquiatria (45).

No estudo de Vizotto e Ferraza (2017), a psiquiatria, pediatria e neurologia demonstram que, diante de qualquer demanda, há a determinação de prescrição de psicofármacos, e em 97% dos casos, o pediatra prescreve já na primeira consulta (101). Em Santos et al. (2018), o neuropediatra justifica a prescrição do medicamento relatando que o perfil de crianças com TDAH está evidente na fala ao apresentarem

ansiedade, manias, dificuldade de lidar com as frustrações e o comportamento antissocial, assim, para a melhora há a prescrição do medicamento (102). Cabe reiterar aqui que o tratamento do TDAH em crianças envolve uma abordagem multidisciplinar e que a farmacoterapia não deve ser usada isolada como primeira linha no tratamento.

O estudo de Moreira et al. (2017) foi o único que colheu informações sobre os efeitos colaterais percebidos pelas crianças ao usarem o MTF, foram eles: Perda de apetite, tontura, enjoo, dor muscular, dor no estômago, sonolência, cefaleia e ganho de peso. Todos esses efeitos percebidos são de curto prazo e estão de acordo com o previsto na bula do medicamento (15). Apesar da maioria dos estudos não abordarem essa questão, entende-se a dificuldade de colher essas informações, dependendo da idade, a criança pode não entender o que está sentindo e não saber expressar em palavras, o que contribui para a subnotificação desses eventos.

Na revisão sistemática feita por StorebØ et al. (2018), foi possível observar que o uso do MTF pode estar relacionado uma série de eventos adversos graves, bem como um grande número de eventos adversos não graves em crianças e adolescentes, que geralmente levam à retirada do medicamento. Os autores destacam a importância de se identificar os indivíduos mais suscetíveis aos efeitos colaterais do medicamento de modo a orientar o uso nessa população (103).

### 7.3 FORTALEZES E LIMITAÇÕES

Embora disponíveis estudos prévios de revisão sistemáticas sobre o uso de metilfenidato na população brasileira (80,81,82,83,84), o presente trabalho se destaca por partir de uma busca ampla de estudos na população brasileira, com um protocolo transparente e fortemente orientado pelos passos metodológicos recomendados para a condução de revisões sistemáticas da colaboração Cochrane (87). Além das buscas em bases indexadas, houve o cuidado de incluir fontes de literatura cinzenta no tema buscando mitigar o possível viés de publicação (88).

Paralelamente ao processo pareado e independente de seleção e extração de dados, foi avaliado o rigor metodológico dos estudos incluídos a partir de instrumentos consistentes com o delineamento dos estudos transversais (50). Adicionalmente, fez-se o uso de métodos estatísticos robustos para a meta-análise de proporções, assim

como a investigação da heterogeneidade dos resultados com modelos de metarregressão e análise de subgrupos (51).

Apesar de suas fortalezas, a presente revisão sistemática com meta-análise possui algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos seus resultados. Ressalta-se que as estimativas foram essencialmente baseadas nos resultados de inquéritos com autorrelato. Além dos vieses inerentes à coleta de dados por autorrelato, como o viés de memória, condições adversas como o uso indiscriminado do metilfenidato estaria potencialmente propenso à influência do viés da desejabilidade social (104), que poderia igualmente subestimar a frequência de uso do medicamento sem prescrição médica. Dada a incerteza ou falha metodológica do processo de amostragem relatado, nem todas as estimativas obtidas pelos estudos identificados podem ser consideradas válidas, o que inclusive restringiu a inclusão de alguns estudos nos modelos de meta-análise (amostras não probabilísticas). Nesse sentido, outro ponto de limitação é o fato da meta-análise de proporções lidar com as estimativas brutas de frequência. Na situação de amostras probabilísticas complexas (que não sejam baseadas em censo ou amostras aleatórias simples), isso teria o potencial de gerar intervalos de confiança individuais diferentes dos intervalos relatados nos estudos originais que tenham adotado pesos e ponderações específicos (105).

Especificamente nos estudos realizados nas crianças, a carência de publicação sobre o tema associado a heterogeneidade dos poucos estudos encontrados impossibilitaram a realização da meta-análise, além de dificultar a obtenção de informações nessa população. O fato dos estudos terem avaliado somente crianças atendidas pelo SUS, compromete a extrapolação dos resultados obtidos para a população no geral.

## 8 CONCLUSÃO

Os estudos encontrados avaliaram o uso do MTF em dois subgrupos específicos, as crianças e os jovens adultos, representado por estudantes.

No que se refere a frequência de uso do MTF pelos estudantes, os resultados apontam o uso de MTF por essa população por motivos além do uso em TDAH. O principal motivo e o mais frequente para o uso do MTF foi o aprimoramento cognitivo, os demais usos relatados em menor frequência foram TDAH e uso recreativo. Estudantes de várias áreas acadêmicas fazem uso do MTF, contudo, os alunos do curso de medicina apresentaram uma frequência maior de uso em relação aos outros cursos.

Na população composta por crianças os estudos encontrados só avaliaram o uso do MTF para o tratamento do TDAH, o maior estudo realizado de base populacional e nacional encontrou frequência de 3,3%.

Os dados encontrados nesse trabalho são preocupantes, uma vez que ainda são desconhecidas as reações adversas em longo prazo do uso do MTF no organismo. É necessário ter cautela no consumo do MTF, tanto em seu uso indiscriminado pelos estudantes quanto em crianças. O uso sem critérios e avaliação, coloca a saúde desses indivíduos em risco.

Dada a associação entre o MTF e as suas reações adversas cardiovasculares, torna-se importante identificar as pessoas mais suscetíveis a essas reações. Para isso, é preciso a realização de estudos de longo prazo e alta qualidade, com o objetivo de identificar a população mais suscetível às reações adversas do MTF.

Por fim, esse trabalho contribui para determinar o perfil de uso do MTF disponível em relatos de estudos no Brasil. Alerta também sobre a necessidade de realização de novos estudos primários de qualidade que avaliem o uso médico e não médico do MTF em adultos e crianças, de modo a se estabelecerem protocolos específicos para o uso prescrito do medicamento, além de embasar políticas públicas que orientem a população sobre os riscos associados ao uso indiscriminado.

## REFERÊNCIAS

1. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances 2019 [Internet]. [acesso em 30 mai 2020]. Disponível em: [https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2019/PSY\\_Technical\\_Publication\\_2019.pdf](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2019/PSY_Technical_Publication_2019.pdf)
2. International Narcotics Control Board. Psychotropics assessments in grams as at 29/05/2020 [Internet]. 2020 [acesso em 30 mai 2020]. Disponível em: [https://www.incb.org/documents/Psychotropics/assessment/psy\\_assessments\\_20200529.pdf](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/assessment/psy_assessments_20200529.pdf)
3. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Produtos - Medicamentos [Internet]. [acesso em 24 jan 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
4. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [Internet]. [acesso em 12 mai 2020]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html)
5. Manuel Saucedo García Medicamentos J, Manuel Saucedo J, Manuel Saucedo García J, Martín Maldonado Durán J. Plasticidad y Restauración Neurológica MG Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH [Internet]. [acesso em 30 mai 2019]. Disponível em: [https://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2005/prn051\\_2k.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2005/prn051_2k.pdf)
6. Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas [Internet]. [acesso em 22 jan 2019]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/icse/2010nahead/aop1510.pdf>
7. Barros D, Ortega F. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. Saúde e Soc [Internet]. 2011;20(2):350–62. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-12902011000200008&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902011000200008&lang=pt)
8. Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Alerta Terapêutico em Farmacovigilância. Metilfenidato [Internet]. São Paulo; 2013 [acesso em 09 mai 2020]. Disponível em: [www.saude.sp.gov.br](http://www.saude.sp.gov.br)
9. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Arnold Chan K, Arbogast PG, Craig Cheetham T, et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults A bs t r ac t. N Engl J Med [Internet]. 2011 [acesso em 23 jan 2019];365:1896–904. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110212>

10. Ministério da Saúde (Brasil). Uso de Medicamentos e Medicalização da Vida: recomendações e estratégias. [Internet]. 2019 [acesso em 2 mai 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/672-assuntos/assistencia-farmaceutica/45210-uso-racional-de-medicamentos>
11. Brant LC, Carvalho TRF. Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade. Interface - Comun Saúde, Educ [Internet]. 2012 Sep [acesso em 15 jan 2019];16(42):623–36. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-32832012000300004&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832012000300004&lang=pt)
12. Saúde. FOC-FEN de SPRC em. Radis Comunicação em Saúde - DocReader Web [Internet]. [acesso em 15 mar 2019]. Disponível em: [http://docvirt.com/docreader.net/DocReader.aspx?bib=rev\\_radis&pagfis=1463](http://docvirt.com/docreader.net/DocReader.aspx?bib=rev_radis&pagfis=1463)
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta Registro de Medicamento [Internet]. [acesso em 27 mai 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599200126855/?nomeProduto=ritalina>
14. Espadas M, Insa I, Chamorro M, Alda-Diez JA. [Side effects of methylphenidate in children and the young]. Rev Neurol [Internet]. 2018 Mar 1 [acesso em 18 jan 2019];66(5):157–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480512>
15. Novartis Biociências S. A. Cloridrato de Metilfenidato (Ritalina®) [Internet]. 2020 [acesso em 06 jun 2020]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1975702014&pIdAnexo=1989280](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1975702014&pIdAnexo=1989280)
16. Sherzada A. An Analysis of ADHD Drugs: Ritalin and Adderall [Internet]. Vol. 3, JCCC Honors Journal. 2011 [acesso em 15 mai 2020]. Disponível em: [http://scholarspace.jccc.edu/honors\\_journalhttp://scholarspace.jccc.edu/honors\\_journal/vol3/iss1/2http://scholarspace.jccc.edu/honors\\_journal/vol3/iss1/2](http://scholarspace.jccc.edu/honors_journalhttp://scholarspace.jccc.edu/honors_journal/vol3/iss1/2http://scholarspace.jccc.edu/honors_journal/vol3/iss1/2)
17. Genro JP. O gene do transportador de dopamina e a suscetibilidade genética ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças [monografia]. [Porto Alegre]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul;
18. Estevinho M, Fortunato JS. Dopamina e Receptores. Rev Port Psicossomatica. 2003;5(1):21–31.
19. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Ding YS, Gatley SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies. Eur Neuropsychopharmacol. 2002 Dec 1;12(6):557–66.
20. Psychiatric Association American. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição [Internet]. 5th ed. 2014 [acesso em 16 jan 2019]. Disponível em: <https://aempreendedora.com.br/wp-content/uploads/2017/04/Manual-Diagnóstico-e-Estatístico-de-Transtornos->

## Mentais-DSM-5.pdf

21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Bol Bras Avaliação Tecnol em Saúde* [Internet]. 2014 [acesso em 16 mai 2020];23. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=412292&\\_101\\_type=document](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412292&_101_type=document)
22. Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10) [Internet]. [acesso em 30 mai 2020]. Disponível em: <http://datasus1.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10>
23. Rohde LHR. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. 2004 [acesso em 9 mai 2020]. Disponível em: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/04-80-S61/port.pdf>
24. Chang Z, Lichtenstein P, D'onofrio BM, Sjölander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with ADHD, and the effect of medication: A population based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):319–25.
25. Jerome MBChB L, Segal A, Habinski L. What We Know About ADHD and Driving Risk: A Literature Review, Meta-Analysis and Critique. Vol. 15, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006.
26. Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2190–6.
27. Pereira HS, Araújo APQC, Mattos P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora . *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2005 Oct [acesso em 16 mai 2020];5(4):391–402. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v5n4/27757.pdf>
28. Fernandes Lopes RM. Avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos (TDAH): uma revisão de literatura Assessment of the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: a literature revision.
29. Santos L de F, Vasconcelos LA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children: An Interdisciplinary Review. *Psicol Teor e Pesqui* [Internet]. 2010 [acesso em 16 mai 2020];26(4):717–24. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ptp/v26n4/15.pdf>
30. Maia MIR, Confortin Helena. TDAH e aprendizagem: Um desafio para a educação. *Perspect* . 2015;39(148):73–84.
31. Attention deficit hyperactivity disorder (update) [F] Evidence review for combined

- pharmacological and non-pharmacological treatments review NICE guideline NG87 Attention deficit hyperactivity disorder (update): FINAL Contents [Internet]. 2018 [acesso em 3 mai 2019]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/f-combination-treatment-pdf-4783686306>
32. Cruz TCSC, Barreto Junior, Elton PS, Gama MLM, Maia LCM, Mello Fulho MJX, Neto OM, et al. Uso não prescrito de metilfenidato em tre estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia. *Gaz Médica da Bahia* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 18];142(1):81:1(Jan-Jun):3-6. Available from: [www.gmbahia.ufba.br](http://www.gmbahia.ufba.br)
  33. Barros D, Ortega F. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. *Saúde e Soc* [Internet]. [acesso em 23 abr 2019];20(2):350–62. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-12902011000200008&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902011000200008&lng=pt&tlng=pt)
  34. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. Vol. 62, *Pharmacological Research*. 2010. p. 187–206.
  35. Carneiro SG, Prado AST, Moura HC, Strapasson JF, Rabelo NF, Ribeiro TT, et al. O uso não prescrito de metilfenidato entre acadêmicos de Medicina. *Cad UniFOA*. 2013;(12):71–80.
  36. Greely H, Campbell P, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* [Internet]. 2008 [acesso em 3 mai 2020]. Disponível em: [https://repository.upenn.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1039&context=neuroethics\\_pubs](https://repository.upenn.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1039&context=neuroethics_pubs)
  37. Maciel JM de MP, Ramos AGB. Uso não prescrito de metilfenidato entre estudantes universitários. *Rev Pesqui Interdiscip* [Internet]. 2017 [acesso em 23 abr 2019];n. 2 suplementar:514–24. Disponível em: [file:///C:/Users/Bruno/Downloads/275-1464-1-PB \(2\).pdf](file:///C:/Users/Bruno/Downloads/275-1464-1-PB (2).pdf)
  38. Mendoza Diana Z. Urrego. Consumo de Sustancias Psicoactivas en Estudiantes de Especialidades Médicas, Bogotá 2001. *Rev salud pública* [Internet]. [acesso em 23 abr 2019];4:59–73. Disponível em: [file:///C:/Users/Bruno/Downloads/18461-61678-1-PB \(1\).pdf](file:///C:/Users/Bruno/Downloads/18461-61678-1-PB (1).pdf)
  39. Morgan HL, Petry AF, Licks PAK, Ballester AO, Teixeira KN, Dumith SC. Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil: Prevalência, Motivação e Efeitos Percebidos. *Rev Bras Educ Med*. 2017;41(1):102–9.
  40. Cordeiro N, Moreira R, Pinto C. Consumo de estimulantes cerebrais em acadêmicos da área da saúde na cidade de Ponta Grossa - PR. *Visão Acadêmica*. 2017;18(2).

41. Cândido RCF, Perini E, Pádua CM de, Junqueira DR. Prevalência e fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18(1):1–7.
42. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-abrahamson R, Wilens TE. Cardiovascular Risk of Stimulant Treatment in pediatric ADHD: Update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):978–90.
43. Nissen SE. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med [Internet]*. 2006 [acesso em 23 jan 2019];354(14). Disponível em: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
44. Press Release. European Medicines Agency. Recommendations for safer use of Ritalin and other methylphenidate-containing medicines in the EU [Internet]. 2009 [acesso em 23 abr 2019]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: Identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Bol Farm - Sist Nac Gerenciamento Prod Control - SNGPC [Internet]*. 2012 [acesso em 18 jan 2019]. Disponível em: <http://www.whocc.no/>
46. Leite PL, Narriman R, Oliveira S De. Integrative Review Article Use of Imethylphenidate N Medicalization of Childhood Education : Integrative Review. 2016;10:3620–30.
47. Cruz MGA, Okamoto MY, Ferrazza D de A. O caso Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a medicalização da educação: uma análise a partir do relato de pais e professores. *Interface - Comun Saude, Educ [Internet]*. 2016 Apr 15 [acesso em 29 abr 2019];20(58):703–14. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-32832016000300703&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832016000300703&lng=pt&tlng=pt)
48. Repositório de estratégias de busca na BVS [Internet]. [acesso em 1 mai 2019]. Disponível em: <https://bvsalud.org/queries/>
49. Holmes C. Research Guides: PubMed via LHL: Hedges. [acesso em 1 mai 2019]. Disponível em: <https://guides.library.uab.edu/pubmed/hedges>
50. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc [Internet]*. 2015 [acesso em 10 mai 2020];147–53. Disponível em: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>[www.joannabriggs.org](http://www.joannabriggs.org)
51. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: A Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Heal [Internet]*. 2014 Dec 10 [acesso em 10 jun 2020];72(1):1–10. Disponível em: <http://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-3258-72-39>
52. Ekong PS, Sanderson MW, Cernicchiaro N. Prevalence and concentration of *Escherichia coli* O157 in different seasons and cattle types processed in North

- America: A systematic review and meta-analysis of published research. *Prev Vet Med.* 2015 Sep 1;121(1–2):74–85.
53. Schwarzer G, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ, Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res Synth Methods.* 2019 Sep;10(3):476–83.
  54. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Nov 1;67(11):974–8.
  55. Warton DI, Hui FKC. The arcsine is asinine: the analysis of proportions in ecology. *Ecology [Internet].* 2011 Jan [acesso em 10 jun 2020];92(1):3–10. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1890/10-0340.1>
  56. Stijnen T, Hamza TH, Özdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat Med [Internet].* 2010 Dec 20 [acesso em 10 jun 2020];29(29):3046–67. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4040>
  57. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Dec;14(1):25.
  58. Aert RCM, Jackson D. A new justification of the Hartung-Knapp method for random-effects meta-analysis based on weighted least squares regression. *Res Synth Methods.* 2019 Dec;10(4):515–27.
  59. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med.* 2017 Nov;36(25):3923–34.
  60. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins U, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version. Version 6.* Cochrane Collaboration; 2019.
  61. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1294–302.
  62. McKnight PE, McKnight KM, Sidani S, Figueredo AJ. *Missing data: a gentle introduction.* New York: The Guilford Press; 2007. 251 p.
  63. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD, editors. *Multiple Meta-Regression.* In: *Doing Meta-Analysis in R: A Hands-on Guide.* 2019.
  64. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet].* 2020 [acesso em 12 jun 2020]. Disponível em: <http://www.gnu.org/copyleft/gpl.html>.

65. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston: RStudio, PBC; 2020.
66. Delgado ÁH de A, Almeida JPR, Mendes LSB, de Oliveira IN, Ezequiel O da S, Lucchetti ALG, et al. Are surface and deep learning approaches associated with study patterns and choices among medical students? A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2018 Sep 1;136(5):414–20.
67. Coli ACM, Silva MP de S, Nakasu MVP. Uso não prescrito de metilfenidato entre estudantes de uma faculdade de medicina do sul de Minas Gerais. *Rev Ciências em Saúde*. 2016;6(3).
68. Souza DF, Carmo THP, Guidine PAM. Uso não prescrito de metilfenidato por estudantes de medicina da faculdade da saúde e ecologia humana. *Cad Técnico Saúde*. 2016;2.
69. Silva Júnior DS da, Costa KS da, Teles F de D, Marcolino MMV, Scneid JL. Prevalência do uso de metilfenidato entre acadêmicos de medicina do centro universitário UNIRG - Tocantins. *Rev Cereus*. 2016;8(3):172–88.
70. Silveira R da R, Lejderman B, Ferreira PEMS, da Rocha GMP. Padrões do uso não médico de metilfenidato em estudantes do 5° e do 6° ano de uma faculdade de medicina do Brasil. *Trends Psychiatry Psychother*. 2014;36(2):101–6.
71. Raira A, Wille F, Salvi J de O. Prevalência do uso de Metilfenidato em acadêmicos de um centro universitário em JI-Paraná, Rondônia. *Brazilian J Surg Clin Res [Internet]*. 2018 [acesso em 8 jun 2020];24(3):13–9. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
72. Alberto MSI, Valiatti TB, Barcelos IB, Salvi J de O. Uso de metilfenidato entre acadêmicos no interior de Rondônia. *Rev da Univ Val do Rio Verde*. 2017;15(1):170–8.
73. Roedel AM, Margarin FX, Paim RSP. Uso de metilfenidato entre estudantes de psicologia de uma instituição de ensino superior da Serra Gaúcha. In: V Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG [Internet]. Caxias do Sul. Rio Grande do Sul; 2017. Disponível em: <http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao> ISSN
74. Affonso RDS, Lima KS, Oyama YM de O, Deuner MC, Garcia DR, Barboza LL, et al. Uso indiscriminado do cloridrato de metilfenidato como estimulante por estudantes da área da saúde da Faculdade Anhanguera de Brasília (FAB). *Infarma - Ciências Farm*. 2016 Sep 30;28(3):166.
75. Cesar EL da R, Wagner GA, Castaldeli-Maia JM, Silveira CM, de Andrade AG, de Oliveira LG. Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. *Rev Psiquiatr Clin*. 2012;39(6):183–8.
76. Donassolo T. Uso de metilfenidato entre estudantes de cursos preparatórios

- para concursos públicos e sua associação com o indicativo de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Dissertação. Pelotas: Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento; 2016.
77. Moreira MT, Sakae TM, Blatt CR, Valerim K, Remor T. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: prevalência e uso de psicofármacos em crianças de um ambulatório no sul de Santa Catarina. *Arq Catarin Med*. 2017;46(3):106–17.
  78. Pelizzaro K. Prevalência do uso de metilfenidato por crianças em idade escolar na cidade de Flores da Cunha, Rio Grande do Sul [monografia]. Universidade de Caxias do Sul; 2017.
  79. Armani AMB. Prevalência do uso de metilfenidato por criança em idade escolar na cidade de Garibaldi, Rio Grande do Sul [monografia]. Universidade de Caxias do Sul; 2016.
  80. Dal Pizzol T da S, Tavares NUL, Farias MR, Arrais PSD, Ramos LR, Oliveira MA, et al. Uso de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica entre crianças no Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2016 [acesso em 12 jun 2020]. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt\\_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006115.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006115.pdf)
  81. Maciel APP. Utilização de psicofármacos em crianças nos Centros de Apoio Psicossocial Infantojuvenil de Fortaleza [dissertação]. Universidade Federal do Ceará; 2013.
  82. Monteiro BM de M, Oliveira KM, Rodrigues L de A, Fernandes TF, Silva JBM, Viana NAO, et al. Metilfenidato e melhoramento cognitivo em universitários: um estudo de revisão sistemática. *Rev Eletrônica Saúde Ment Álcool Drog*. 2017;13(4).
  83. Finger G, Silva ER da, Falavigna A. Use of methylphenidate among medical students: a systematic review TT - Uso de metilfenidato entre estudantes de medicina: revisão sistemática. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2013;59(3):285–9. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302013000300017&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000300017&lang=pt)
  84. Cheffer MH, Rodrigues RM, Conterno S de FR. O Metilfenidato em estudos publicados no Brasil. *Rev Orb Lat* [Internet]. 2018 [acesso em 12 jun 2020]; Disponível em: <https://revistas.unila.edu.br/orbis/article/view/1378/1450>
  85. Santos HR dos, Carvalho TRF, Oliveira Â. O uso de psicoestimulante por estudantes no ensino superior: revisão sistemática sobre a prevalência do metilfenidato no brasil. *rev acadêmica conecta fasf*. 2016 jun 22;1(1).
  86. Carvalho Lage D, Ferreira Gonçalves D, Oliveira Gonçalves G, Rêgo Ruback O, Gonçalves Motta P DA, Furtado Valadão A. Uso de Metilfenidato pela população acadêmica: revisão de literatura. *Brazilian J Surg Clin Res* [Internet]. 2015 [acesso em 12 jun 2020];10(3):31–9. Disponível em:

- <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
87. Higgins JPT, Green S (Sally E, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
  88. Gomes Pereira M, Galvão TF. Heterogeneity and publication bias in systematic reviews. *Epidemiol Serv Saúde*, Brasília. 2014;23(4):775–8.
  89. IBGE. Síntese de Indicadores Sociais. Análise do Censo Demográfico 2018. [Internet]. [acesso em 25 abr 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/multidominio/genero.html>
  90. Pires NCM, Arantes EC, da Silva WV, Kato HT. Diferenças e semelhanças nos métodos de amostragem de pesquisas Top of Mind: Um estudo comparativo. *Rev Bras Gest Negócios*. 2006;8(22):37–45.
  91. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia Básica*. 2ª. São Paulo: Santos; 2010. 192 p.
  92. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. Vol. 62, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2010. p. 187–206.
  93. Advokat C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Vol. 34, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon; 2010. p. 1256–66.
  94. Agay N, Yechiam E, Carmel Z, Levkovitz Y. Non-specific effects of methylphenidate (Ritalin) on cognitive ability and decision-making of ADHD and healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jul 28;210(4):511–9.
  95. Finger G, Silva ER da, Falavigna A, Da Silva ER, Falavigna A. Use of methylphenidate among medical students: A systematic review [Internet]. Elsevier Editora Ltda; May, 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S010442301300064X>
  96. Coelho EB. O consumo do medicamento ritalina e a produção do aprimoramento circunstancial [dissertação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
  97. Javed N, Ahmed F, Saeed S, Amir R, Khan HY, Iqbal SP. Prevalence of Methylphenidate Misuse in Medical Colleges in Pakistan: A Cross-sectional Study. *Cureus*. 2019 Oct 10;11(10).
  98. Gpuim. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: TDAH [Internet]. Fortaleza; 2012 [acesso em 9 mai 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894867/Boletim+GPUIM+nº+02+%28maio+de+2012%29+-+TDAH/026c098c-ca88-4c2a-ac88-820d22bb2f33>
  99. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Metilfenidato no tratamento

- de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. 2014 [acesso em 21 jan 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+%28BRATS%29+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187>
100. Perini E, Junqueira DRG, Lana LGC, Luz TCB. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014;48(6):873–80. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102014000600873&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000600873&lang=pt)
101. Vizotto LP, Ferrazza D de A. Childhood in the hotseat: On diagnostic labeling and the trivialized practice of psychotropic prescriptions. *Estud Psicol.* 2017;22(2):214–24.
102. Santos RL, Oliveira FN, Bianchini LGB. Medicalização da aprendizagem e resiliência: significações produzidas na escola. *Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação* [Internet]. [acesso em 10 mai 2020]. Disponível em: <https://periodicos.fclar.unesp.br/iberoamericana/article/view/10190/7695>
103. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies [Internet]. John Wiley and Sons Ltd; May 9, 2018 p. CD012069. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
104. Almiro PA. Uma nota sobre a desejabilidade social e o enviesamento de respostas. *Periódicos eletrônicos em Psicol* [Internet]. 2017 [acesso em 12 jun 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2017.1603.ed>
105. Burden S, Probst Y, Steel D, Tapsell L. The impact of complex survey design on prevalence estimates of intakes of food groups in the Australian National Children's Nutrition and Physical Activity Survey. *Public Health Nutr.* 2011;15(8):1362–72.

## APÊNDICE I

### FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO

#### **1) Identificação do estudo**

Número de identificação do artigo:

Título:

Autor (s):

Ano de publicação:

Volume e número:

Revista:

Cidade:

Idioma:

Tipo de publicação (revista, jornal):

#### **2) Desenho de estudo**

( ) Transversal ( ) Estudo de Casos ( ) Coorte

#### **3) Coleta de dados**

Ano da coleta:

Instrumento de coleta: ( ) Entrevista ( ) Questionário autoaplicável ( ) Prontuário

Pergunta declarada de uso do metilfenidato?

#### **4) Características sócio demográficas dos participantes**

Faixa etária:

Gênero:

Região brasileira:

Estado civil:

Escolaridade:

Estudante do Curso:

#### **5) Intervenção – Motivo de uso e tempo de uso do metilfenidato**

Diagnóstico de TDAH ( ) Sim ( ) Não

Diagnóstico de outra doença? Qual?

Uso para aprimoramento cognitivo ( ) Sim ( ) Não

Uso com outra finalidade? Qual?

Tempo de uso:

Prescrito por médico?

Qual a especialidade?

Outra forma de aquisição? Qual?

Recebeu informações de outros sobre o medicamento? ( ) Sim ( ) Não

**6) Subgrupo estudado**

( ) Criança ( ) Adolescente ( ) Adulto

**7) Amostra**

Tamanho da amostra:

Taxa de resposta:

**8) Frequência para cada motivo de uso descrito**

Motivo de uso	Frequência (n)

**9) Reações adversas após o uso do metilfenidato**

**10) Limitações do Estudo**

Revisor:

Data:

## ANEXO I

### JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

Question	Yes	Unclear	Not Applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?			
2. Were study participants sampled in an appropriate way?			
3. Was the sample size adequate?			
4. Were the study subjects and the setting described in detail?			
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?			
6. Were valid methods used for the identification of the condition?			
7. Was the condition measured in standard, reliable way for all participants?			
8. Was there appropriate statistical analysis?			
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?			

Overall appraisal: Include ( ) Exclude ( ) Seek further info ( )

.Comments (Including reason for exclusion)

---



---