

Jessica Sophia Costa

Metilfenidato: Uso e quantificação

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016



Jessica Sophia Costa

Metilfenidato: Uso e quantificação

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Metilfenidato: Uso e quantificação

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

Jessica Sophia Costa



## **Resumo**

O metilfenidato é o psicoestimulante mais empregue no tratamento adjuvante da perturbação de hiperatividade com défice de atenção, uma perturbação de neurodesenvolvimento com grande impacto comportamental e social que afeta cerca de 5% das crianças em idade escolar e 2,5% dos adultos a nível mundial. É também utilizado no tratamento da narcolepsia.

Está indicado no tratamento de crianças com idade igual ou superior a 6 anos, adolescentes e adultos que apresentem sintomas severos ou moderados e que não tenham respondido adequadamente ao tratamento psicológico. O seu efeito terapêutico, tem melhorado o quotidiano de muitos pacientes, permitindo-lhes executar as suas tarefas diárias de forma mais tranquila e eficaz.

Nos últimos anos o consumo global deste fármaco tem aumentando significativamente. Em Portugal, a avaliação do número de embalagens de medicamento contendo metilfenidato dispensadas entre 2003 e 2014 denota este consistente aumento e indica terem sido dispensadas em 2014 mais de 276000 embalagens.

No entanto, a utilização contemporânea de metilfenidato ultrapassa o seu uso terapêutico. Os efeitos psicoestimulantes sobre o sistema nervoso central, levaram ao seu consumo ilícito para fins recreativos e como forma de potenciar os desempenhos escolares e laborais. Neste último caso as populações alvo são estudantes, trabalhadores (designadamente motoristas, executivos, profissionais de saúde) e jogadores que procuram melhorar o seu rendimento, aumentando o estado de vigília e os níveis de concentração. Esta utilização de natureza abusiva é cada vez mais acentuada e constitui uma preocupação crescente para a comunidade representando um grave problema de saúde pública que tem sido alvo de preocupação pelos profissionais de saúde.

Acentua-se, por isso, a necessidade de monitorização das concentrações plasmáticas do fármaco. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas metodologias analíticas que permitem a enantioseparação e quantificação de metilfenidato e do seu principal metabolito, o ácido ritalínico, utilizando cromatografia gasosa, cromatografia líquida de elevada eficiência ou técnicas de eletroforese capilar acopladas a uma variedade de detetores.

Palavras-chave: metilfenidato, perturbação de hiperatividade com défice de atenção, narcolepsia, mecanismo de ação, quantificação, técnicas analíticas



## **Abstract**

Methylphenidate is the most commonly psychostimulant used in the adjuvant treatment of attention deficit hyperactivity disorder, a neurodevelopmental disorder with major behavioral and social impact affecting about 5% of school-aged children and 2.5% of adults worldwide. It is also used in the treatment of narcolepsy.

It's recommended for the treatment of children older than 6 years, adolescents and adults who present severe to moderate symptoms and did not respond adequately to psychological treatment. Its therapeutic effect has improved the daily routines of many patients, enabling them to perform their daily tasks in a more orderly and effective manner.

In recent years the overall consumption of this drug has increased significantly. In Portugal, the assessment of the number of medical products containing methylphenidate dispensed between 2003 and 2014 shows this consistent increase and indicates that more than 276000 packages were distributed in 2014.

However, the contemporary use of methylphenidate goes beyond its therapeutic use. Its psychostimulant effects on the central nervous system has led to the illicit consumption for recreational purposes and as a way of enhancing learning and professional performance. In the latter case the target populations are students, workers (namely drivers, executives, health professionals) and players looking to improve their outcome by increasing wakefulness and concentration levels. This abusive use is increasingly noticeably and is a growing concern for the community representing a serious public health problem that has been a concern of health professionals.

Therefore, the need to monitor the plasma concentrations of the drug is emphasized. In recent years, several analytical methodologies have been developed that allow the enantioseparation and quantification of methylphenidate and its main metabolite, ritalinic acid, using gas chromatography, high performance liquid chromatography or capillary electrophoresis techniques coupled to a variety of detectors.

**Keywords:** methylphenidate, attention deficit hyperactivity disorder, narcolepsy, mechanism of action, quantification, analytical techniques

## Agradecimentos

Aos meus pais, agradeço a oportunidade que me deram e o apoio incondicional.

À minha orientadora, Professora D<sup>a</sup> Renata Souto e co-orientadora, Professora D<sup>a</sup> Rita Catarino, agradeço todo o apoio na elaboração deste trabalho científico.

-Muito obrigada

## Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Lista de abreviaturas	viii
I. Introdução	1
II. Metilfenidato	5
1. Estrutura química e uso terapêutico	5
2. Farmacologia	8
a) Propriedades farmacodinâmicas	8
b) Propriedades farmacocinéticas	9
3. Efeito do metilfenidato no sistema nervoso central	11
4. Utilização de metilfenidato em Portugal	15
5. Novos sistemas terapêuticos	19
a) Comprimidos Mastigáveis de libertação prolongada e libertação imediata	20
b) Sistemas Transdérmicos	22
6. Uso ilícito de metilfenidato	25
III. Principais metodologias para a quantificação do metilfenidato	29
1. Cromatografia gasosa (GC)	30
2. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)	32
3. Eletroforese capilar (CE)	34
IV. Conclusões e perspetivas futuras	35
V. Bibliografia	37

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do metilfenidato (retirado de Smith, 2012)	5
<b>Figura 2.</b> Isómeros do metilfenidato (adaptado de wikimedia commons, 2009)	6
<b>Figura 3.</b> Estrutura química do cloridrato de metilfenidato (retirado de Med Library.org Prescription Medications, 2013)	7
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de ação do metilfenidato (retirado de Sousa <i>et al.</i> , 2015)	9
<b>Figura 5.</b> Metabolismo do metilfenidato (adaptado de Medscape, 2013)	11
<b>Figura 6.</b> Embalagens de medicamentos contendo metilfenidato dispensadas de 2003 a 2014 (adaptado de Infarmed, 2015)	17
<b>Figura 7.</b> Dose Diária Definida por 1000 habitantes dia de 2003 a 2014 para a população entre os 5 e os 19 anos (adaptado de Infarmed, 2015)	17
<b>Figura 8.</b> Análise geográfica do consumo de metilfenidato, expressos em doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DHD), em Portugal Continental na população entre os 5 e 19 anos (retirado de Infarmed, 2015)	18
<b>Figura 9.</b> Distribuição por tipo de local de prescrição no ano 2014 (retirado de Infarmed, 2015)	19
<b>Figura 10.</b> Concentração plasmática de metilfenidato em função do tempo para comprimidos mastigáveis de libertação prolongada <i>versus</i> comprimidos de libertação imediata (retirado de Abbas <i>et al.</i> , 2016)	21

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Comercialização do metilfenidato em Portugal	16
<b>Tabela 2.</b> Comparação do perfil terapêutico entre comprimido mastigável de liberação prolongada e comprimido mastigável de liberação imediata	22

## **Lista de Abreviaturas**

AAN – Academia Americana de Neurologia (do inglês *American Academy of Neurology*)

AAP- Associação Americana de Psiquiatria (do inglês *American Psychiatry Association*)

AMPH - anfetaminas (do inglês *amphetamines*)

CES1A1- carboxilesterase 1

CPF- córtex pré-frontal

CM LP - comprimidos mastigáveis de liberação prolongada

CM LI – comprimidos mastigáveis de liberação imediata

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 5ª edição (do inglês *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition*)

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency*)

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (do inglês *Food and Drug Administration*)

HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*)

ICD- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde- 10ª Revisão (do inglês *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*)

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*)

MPH - metilfenidato (do inglês *methylphenidate*)

MS – espectrometria de massa (do inglês *mass spectrometry*)

PHDA - perturbação de hiperatividade com déficit de atenção

RA – ácido ritalínico (do inglês *ritalinic acid*)

SNS - Sistema Nacional de Saúde

SNC - Sistema Nervoso Central

## I. Introdução

A perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) é considerada uma perturbação do neurodesenvolvimento (APA, 2013<sup>a</sup>) que se caracteriza pela existência de padrões persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade em situações diversas do quotidiano com um impacto negativo a nível social, familiar, académico e laboral. De acordo com os sinais e sintomas, a PHDA pode ser classificada em três sub-tipos: predominantemente de desatenção, predominantemente hiperativa/impulsiva e combinada (APA, 2015). O diagnóstico e classificação deve ser feito de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 5<sup>a</sup> edição (DSM) ou normas orientadoras da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde- 10<sup>a</sup> Revisão (ICD) (Doenberg e Hollander, 2016), e deve basear-se num historial e avaliação completos do doente que implica que se verifiquem os seguintes critérios: a existência de pelo menos seis sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade, a existência de sinais e sintomas durante um período contínuo de pelo menos seis meses antes dos doze anos de idade e estes se terem verificado em dois ambientes diferentes (aAPA, 2015).

Não são conhecidas as causas que estão na origem da PHDA mas julga-se que poderá resultar da conjugação de uma série de fatores: genéticos (a investigação tem demonstrado que a PHDA é uma doença hereditária) (Zhang *et al*, 2012; Infarmed, 2015<sup>a</sup>); exposição do feto ao tabaco, álcool, estupefacientes, herbicidas e pesticidas; nascimento prematuro ou baixo peso à nascença e exposição das crianças em idade pequena a substâncias tóxicas (APA, 2013<sup>b</sup>; Infarmed, 2015<sup>a</sup>).

A PHDA afeta a população em geral embora se verifique uma maior prevalência em crianças e adolescentes (Willcut, 2012). Estima-se que afete cerca 5% das crianças em idade escolar (Brahmbhatt *et al*, 2016; APA, 2015; Thomas *et al*, 2015) e 2,5% dos adultos a nível mundial (APA, 2015). É geralmente diagnosticada nos primeiros anos escolares onde há um predomínio de hiperatividade e a desatenção e os défices cognitivos começam a ser reconhecidos por pais e professores (APA, 2015).

Pensa-se que pelo menos 15-20% dos casos diagnosticados em criança se mantêm na fase adulta e aproximadamente 65% dos casos diagnosticados em criança tem sintomas reduzidos na fase adulta (Infarmed, 2015<sup>a</sup>).

Em crianças a PHDA, é cerca de 3-5 vezes mais comum em meninos do que em meninas sendo o subtipo da doença “predominante de desatenção” mais comum em meninas do que em meninos (Infarmed, 2015<sup>a</sup>).

A PHDA está associada a um mau funcionamento do córtex pré-frontal (CPF) (zona do cérebro que controla a atenção, comportamentos e emoções) e dos seus neurotransmissores, as catecolaminas dopamina e noradrenalina (Guzman, 2016; Arnsten e Berridge, 2014). Os transportadores de dopamina que se localizam no neurónio pré-sináptico fazem a libertação deste neurotransmissor para a fenda sináptica sendo o destino final o neurónio pós-sináptico. Os transportadores de noradrenalina fazem a sua recaptação da fenda sináptica para o neurónio pré-sináptico. A atividade dos transportadores influencia assim a concentração das catecolaminas na fenda sináptica. Uma concentração insuficiente provoca letargia e uma concentração elevada uma resposta de stress. Apenas concentrações moderadas de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica conduzem a um correto funcionamento do CPF, traduzindo-se num correto estado de alerta (Guzman, 2016).

O tratamento desta perturbação deve ser feito sob a supervisão de especialistas e deve incluir a intervenção e aconselhamento ao nível educacional, psicológico e comportamental. É no âmbito deste programa integrado de tratamento que deve ser avaliada a possibilidade de prescrição de terapêutica farmacológica (Infarmed, 2015<sup>a</sup>).

O metilfenidato (MPH) é um derivado anfetamínico, que, segundo o Prontuário Terapêutico de 2016 pode ser usado como tratamento adjuvante da perturbação PHDA e, também, da narcolepsia. Insere-se na categoria farmacoterapêutica dos Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central (SNC) (Infarmed, 2015<sup>a</sup>), estando indicado como parte de um programa alargado de tratamento da perturbação em crianças com idade igual ou superior a 6 anos, em adolescentes e em adultos que apresentem sintomas severos ou moderados mas que não tenham respondido adequadamente ao tratamento psicológico (Infarmed, 2015<sup>a</sup>; Infarmed, 2015<sup>b</sup>; Infarmed, 2016).

Segundo o Programa Harvard Medical School Portugal a narcolepsia é uma doença crónica do foro neurológico caracterizada pela incapacidade do cérebro regular os seus ciclos de sono e vigília devido à desregulação dos mecanismos de neurotransmissão do sistema hipocretina. Esta desregulação é provocada pela

degeneração dos neurónios produtores de hipocretina (localizados na parte posterior do hipotálamo) neurotransmissor responsável pelo estado de vigília (Black *et al*, 2015).

A doença afeta ambos os sexos e geralmente surge entre os 15 e 30 anos não tendo cura. O sintoma mais comum é a sensação de sonolência extrema durante o dia. Outros sintomas associados são cataplexia (episódios súbitos de fraqueza muscular), paralisia do sono (incapacidade temporária do doente se mover quando adormece ou acorda que não dura mais do que alguns minutos) e alucinações hipnagógicas (que ocorrem quando o doente está a adormecer) e hipnopômpicas (ocorrem ao acordar) (Programa Harvard Medical School Portugal, 2011; Thorpy e Dauvilliers, 2015).

A eficácia do MPH no tratamento da PHDA e da narcolepsia prende-se com o facto de ser um inibidor (bloqueador seletivo) da recaptação de dopamina e noradrenalina, resultando assim num efeito psicoestimulante sobre o SNC, levando a um aumento da concentração, coordenação motora e controlo dos impulsos (Sousa *et al*, 2015).

Devido aos seus efeitos psicoestimulantes, nos últimos anos para além do consumo terapêutico de MPH, o consumo recreativo deste fármaco tem vindo a crescer significativamente sendo uma substância com elevado potencial para abuso (Panenka *et al*, 2013; Gahr *et al*, 2014). A facilidade com que é obtido tem também ditado um uso acentuado e, muitas vezes, por trabalhadores e jovens estudantes que procuram o efeito estimulante do fármaco para atingir assim uma maior concentração e vigília (Finger *et al*, 2013).

Acentua-se assim a necessidade de dispor de técnicas analíticas adequadas para a identificação e quantificação de MPH (Seçilir *et al*, 2013).

Face ao exposto, neste trabalho pretendeu-se realizar uma criteriosa revisão bibliográfica acerca do uso lícito e ilícito desta substância e das metodologias analíticas atualmente disponíveis para a sua determinação.

Em termos metodológicos e com base nos objetivos definidos, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações relevantes para o efeito, num período compreendido entre os meses de setembro e dezembro de 2016. Utilizaram-se como fontes de informação, motores de busca como a PubMed, a Science Direct, a b-

On, a Scielo e outras fontes credíveis de informação científica como o Infarmed. A utilização destas fontes de informação prende-se ao facto de conterem artigos relacionados com o tema a desenvolver. Foram introduzidas as palavras-chave (em português e inglês) metilfenidato e perturbação de hiperatividade com défice de atenção. Com esta primeira pesquisa foi possível obter informações gerais sobre a doença e o seu tratamento. Para direccionar a pesquisa para o tema principal foram utilizadas novas palavras-chave: mecanismo de ação, narcolepsia e quantificação. Com estas palavras, os resultados obtidos permitiram entender os conceitos gerais do mecanismo de atuação do MPH e suas características. As próximas palavras utilizadas foram: técnicas analíticas, cromatografia, cromatografia líquida e HPLC, o que permitiu obter informação sobre os métodos de determinação do fármaco. Em outubro do corrente ano iniciou-se a escrita do presente trabalho, mantendo sempre a pesquisa em paralelo, pois durante o processo de redação surgiram assuntos que necessitavam de maior aprofundamento.

Globalmente, a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese foram retirados dos artigos e estudos científicos resultantes da pesquisa adotando, também, como critérios de seleção o facto de terem acesso gratuito e estarem escritos em inglês ou português e terem data de publicação posterior a 2010. Em algumas situações foram também considerados artigos de anos anteriores por o seu conteúdo ser de grande interesse para o desenvolvimento do trabalho.

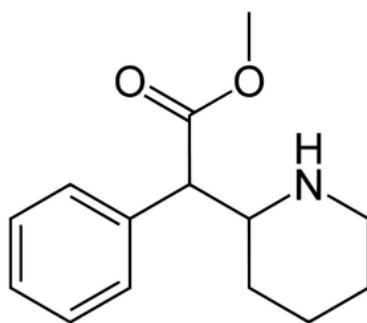
## II. Metilfenidato

### 1. Estrutura química e uso terapêutico

O MPH surgiu no início da década de 40, como resultado da pesquisa de um fármaco que apresentasse menos efeitos adversos que a benzedrina, nome comercial da mistura racêmica de anfetamina, lançada em 1933 pelo laboratório Smith, Kline and French. A benzedrina era utilizada para alívio da congestão nasal e asma, mas, mais tarde revelou efeitos notórios noutros campos. Na literatura relata-se a sua utilização para melhorar o estado de alerta, no tratamento de depressões, terapêutica da narcolepsia e mudança de comportamento das crianças agitadas, inquietas e desatentas (Brant e Carvalho, 2012; Wedge, 2015).

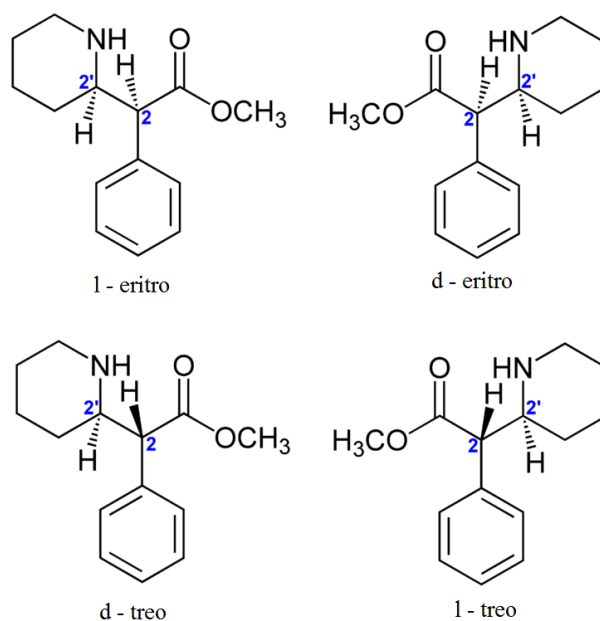
O MPH foi sintetizado pela primeira vez em 1944 por Leandro Panizzon, químico do antigo laboratório suíço CIBA-Geigy (atual Novartis) e patenteado em 1954. A sua comercialização como psicoestimulante leve do SNC, começou no ano seguinte na Suíça, com o nome comercial de Ritalina® (Brant e Carvalho, 2012). É um derivado da benzilpiperidina e fenetilamina (Figura 1) cuja fórmula química é  $C_{14}H_{19}NO_2$  e o nome químico é metil 2- fenil- 2-(2-piperidil) acetato. Apresenta uma massa molar de 233,311 g/mol e um tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) entre as duas e três horas (Frati, *et al*, 2015; Kimko *et al*, 2012; Smith, 2012). É insolúvel em água, solúvel em etanol, acetato de etilo e em éter (Sousa *et al*, 2015).

O grupo fenetilamina da estrutura do MPH é comum à dopamina e à noradrenalina, podendo esta estrutura ligar-se aos transportadores (farmacofóro) competindo com a dopamina e noradrenalina (Sousa *et al*, 2015).



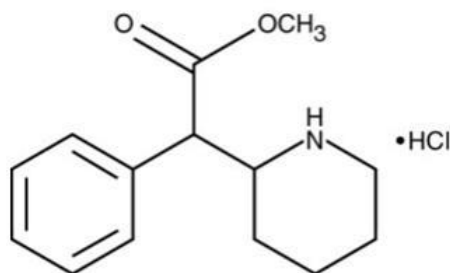
**Figura 1.** Estrutura química do metilfenidato (retirado de Smith, 2012)

A existência de dois carbonos quirais na molécula dita a possibilidade de existência de quatro isómeros de MPH (Figura 2). Devido a alguns efeitos adversos os isómeros *eritro* não são atualmente usados. A maioria das formulações usadas na terapêutica são compostas pela mistura racémica (1:1) dos isómeros *d* e *l*-*treo* por serem mais potentes farmacologicamente que os isómeros *eritro*. Por sua vez, o isómero *d*-*treo* é farmacologicamente mais ativo que o *l*-*treo* (Yang *et al*, 2014).



**Figura 2.** Isómeros do metilfenidato (adaptado de wikimedia commons, 2009)

Segundo o Infarmed, nas formulações comercializadas em Portugal, o MPH apresenta-se sobre a forma de um sal, o cloridrato de metilfenidato ( $C_{14}H_{19}NO_2.HCl$ ), pó cristalino branco, inodoro, facilmente solúvel em água, etanol e metanol e fracamente solúvel em acetona e clorofórmio (Figura 3). Este forma-se pela combinação de MPH com ácido clorídrico. O cloridrato de metilfenidato tem maior solubilidade aquosa o que se traduz numa maior biodisponibilidade e apresenta também uma maior estabilidade química devido às aminas, sozinhas serem propensas à oxidação (Chem1002, 2014).



**Figura 3.** Estrutura química do cloridrato de metilfenidato (retirado de Med Library.org Prescription Medications, 2013)

Na atualidade, o MPH é considerado a terapêutica de primeira linha no tratamento da PHDA (Maldonado, 2013) e de segunda linha no tratamento da narcolepsia onde é dada preferência ao modafinil ou oxibato sódico (Thorpy e Dauvilliers, 2015). Na PHDA o MPH diminui a inquietação motora, aumenta a concentração, atenção e memória enquanto que na narcolepsia produz estimulação do Sistema Nervoso Central (SNC), aumento da vigília, diminuição da sensação de fadiga e elevação do estado de ânimo, entendido como alegria e ligeira euforia (Brant e Carvalho, 2012).

A partir de 1960, os comprimidos de libertação imediata de MPH tornaram-se a terapêutica de primeira linha para tratamento da PHDA (Dopfner *et al*, 2011). No entanto, estas formulações têm um curto período de ação ( $t_{1/2}$  entre 2 e 3 horas) pelo que é necessário um maior número de administrações ao longo do dia. Tal pode tornar-se particularmente inconveniente no caso de crianças, comprometendo a viabilidade do tratamento (Yang *et al*, 2016).

Para ultrapassar este problema, foram criadas formulações de libertação prolongada que permitem apenas uma toma diária (Yang *et al*, 2016) e limitam as flutuações nas concentrações plasmáticas (Kimko *et al*, 2012).

## **2. Farmacologia**

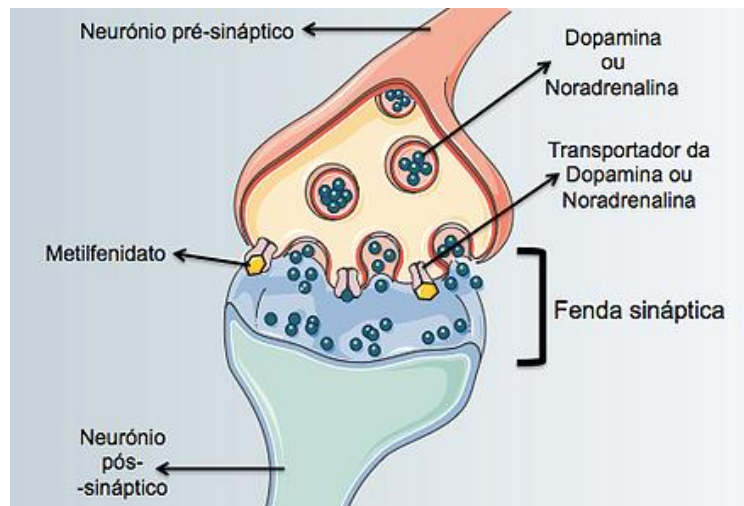
### **a) Propriedades farmacodinâmicas**

À semelhança de outras anfetaminas (AMPH), o mecanismo de ação do MPH passa por inibir os transportadores de dopamina e noradrenalina presentes na membrana plasmática neuronal (Rang *et al*, 2015) levando assim a uma maior concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica (Guzman, 2016).

No entanto, ao contrário das AMPH, o MPH não se comporta como substrato dos transportadores, ou seja, não entra pelos terminais nervosos para facilitar a libertação de noradrenalina e dopamina das vesículas sinápticas. O seu mecanismo de ação passa por inibir a recaptação de dopamina e noradrenalina provocando um aumento extracelular das catecolaminas na fenda sináptica (Figura 4), o que eleva o nível de alerta do SNC, incrementa os níveis excitatórios do cérebro, resultando numa melhor concentração, coordenação motora e controlo dos impulsos (Rang *et al*, 2015; Guzman, 2016).

A eficácia do MPH no PHDA traduz-se pela manutenção de níveis adequados das catecolaminas no CPF (que conforme anteriormente mencionado é a parte do cérebro responsável pelo controlo da atenção, comportamento e emoções). Uma concentração insuficiente de catecolaminas provoca uma resposta de letargia ao passo que uma quantidade excessiva, uma resposta de stress. Apenas uma quantidade moderada de noradrenalina e dopamina levam ao bom funcionamento do CPF (Guzman, 2016).

Na narcolepsia, a administração de MPH prende-se com o facto de contrariar a sonolência excessiva durante o dia, principal sintoma que caracteriza a patologia (Thorpy e Dauvilliers, 2015). Tal deve-se também ao aumento de catecolaminas na fenda sináptica, principalmente, a dopamina (Black *et al*, 2015).



**Figura 4.** Mecanismo de ação do metilfenidato (retirado de Sousa *et al*, 2015)

#### **b) Propriedades farmacocinéticas**

Os parâmetros farmacocinéticos são idênticos independentemente da idade ou do sistema terapêutico utilizado (comprimidos de liberação imediata ou liberação prolongada) (Wigal *et al*, 2011).

A dissolução do MPH de liberação imediata ocorre majoritariamente no estômago enquanto que a de liberação prolongada acontece no intestino. Ambas as formas de liberação são dissolvidas no fluido luminal intestinal e depois sofrem difusão passiva para os enterócitos. A toma de MPH com alimentos não acarreta alterações significativas da absorção (Kimko *et al*, 2012).

Dos enterócitos, o MPH pode seguir uma de duas vias: pela veia porta em direção ao fígado ou é perdido em lugares inespecíficos do trato gastrointestinal (Yang *et al*, 2016).

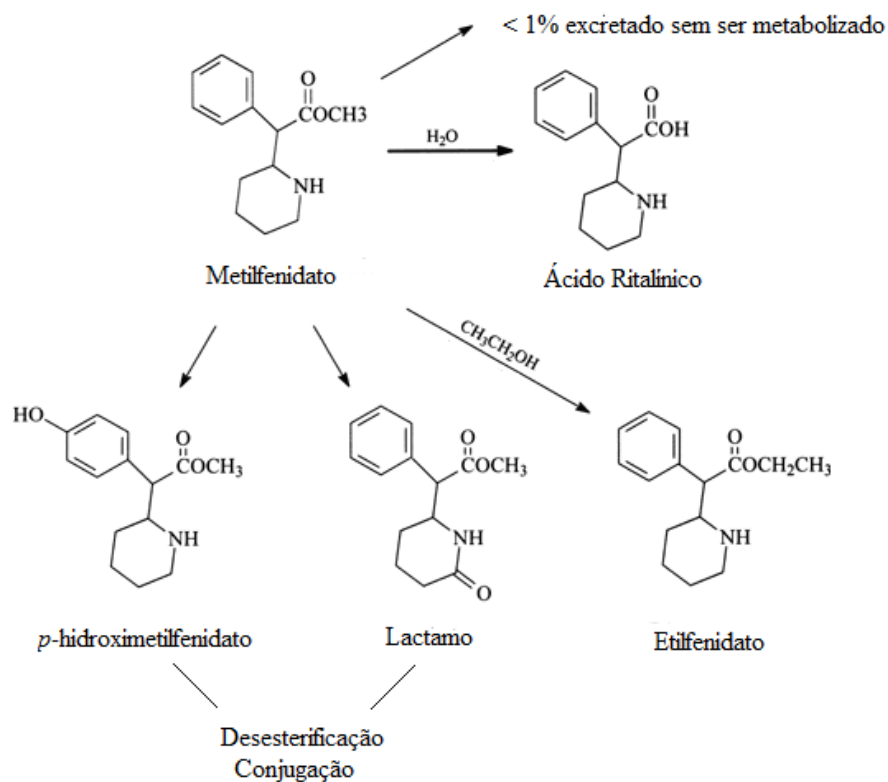
Dada a fraca ligação às proteínas plasmáticas e a sua elevada solubilidade, o MPH apresenta elevado volume de distribuição e ligação aos tecidos principalmente os tecidos do cérebro (Barceloux, 2012). Os níveis máximos no plasma são observados após 1h30m-2h30m da ingestão oral (Sousa *et al*, 2015).

O MPH é majoritariamente (80%) metabolizado por desesterificação hepática pela carboxilesterase CES1A1, a ácido ritalínico (ácido alfa-fenil-2-piperidino acético) um

metabolito inativo (Figura 5), que corresponde ao MPH desesterificado (Barceloux, 2012). Este processo é enantioesletivo dado que a CES1A1 é mais eficaz na desesterificação do isómero *l*-MPH relativamente ao *d*-MPH (Allen e Pond, 2014). Isto resulta numa maior biodisponibilidade de *d*-MPH, principal isómero responsável pelo efeito farmacológico (Zhu *et al*, 2011).

A *p*-hidroxilação do MPH a *p*-hidroximetilfenidato (metabolito ativo) e a oxidação microssomal a 6-oxometilfenidato (lactamo inativo) e 5-hidroxi-6-oxometilfenidato são processos minoritários resultantes do processo metabólico (Barceloux, 2012 e Sousa *et al.*, 2015). Menos de 1% do MPH não sofre qualquer metabolização (Sousa *et al*, 2015).

Há ainda a considerar a formação do metabolito etilfenidato quando se consome o MPH em elevadas doses conjuntamente com bebidas alcoólicas. Esta reação é enantioesletiva, favorecendo a conversão do isómero *l*-MPH (Patrick *et al.*, 2015). A reação, uma transesterificação, é mediada pela CES1A1 e faz a conversão do éster metilo presente no MPH a éster etilo formando o etilfenidato (VanDenBerg, 2016). Além de aumentar a biodisponibilidade do isómero *d*-MPH (Patrick *et al.*, 2015), o etanol serve de substrato na formação de *l*-etilfenidato e, em menor extensão, a formação de *d*-etilfenidato, farmacologicamente ativo (Zhu *et al*, 2011).



**Figura 5.** Metabolismo do Metilfenidato (adaptado de Medscape, 2013)

A principal via de excreção do MPH é a via urinária. Quando administrado oralmente, 80% da dose administrada é excretada pela urina num período de 48 horas. Apenas 3% da dose administrada é excretada nas fezes até 48 horas após administração (Yang, *et al*, 2014).

### 3. Efeito do metilfenidato no sistema nervoso central

Nos anos 50 do século passado, o MPH era utilizado para tratar a fadiga crónica, a narcolepsia e a obesidade. Era também usado como forma de melhorar a performance dos atletas e o desempenho intelectual (Leis *et al*, 2011; Brant e Carvalho, 2012).

Hoje em dia a sua aplicação terapêutica no tratamento da PHDA prende-se com a sua capacidade de diminuir a inquietação motora, o aumento de concentração, atenção e memória. Na narcolepsia ele produz estimulação do SNC, aumento da vigília,

diminuição da sensação de fadiga e elevação do estado de ânimo (Brant e Carvalho, 2012).

No entanto, como outros fármacos, o MPH também apresenta os seus efeitos adversos bem como contraindicações (Infarmed, 2016).

Os efeitos adversos remetidos ao uso de MPH incluem anorexia, náuseas e vômitos; dores abdominais, cefaleias, inibição do crescimento quando usado por períodos prolongados nas crianças, palpitações, hipertensão e psicose. O MPH está contraindicado na gravidez e aleitamento; glaucoma, tiques, doença cardíaca e epilepsia (Infarmed, 2016).

Há que ter em atenção a existência de algumas interações na toma concomitante com outros fármacos. Deve-se avaliar a toma de outros estimulantes do Sistema Nervoso Central e inibidores da monoamina oxidase; ter a noção que pode aumentar o efeito dos antidepressores tricíclicos e dos inibidores seletivos da serotonina e ter em atenção que a toma concomitante de carbamazepina reduz as concentrações de MPH (Infarmed, 2016).

Os adolescentes com PHDA têm uma maior propensão para fumar, relativamente a adolescentes saudáveis, estando por isso sujeitos à ação concomitante do MPH e da nicotina. Foi efetuado um estudo com o objetivo de verificar se a combinação entre o MPH e a nicotina têm influência sobre o desenvolvimento neurocomportamental. Para a realização do estudo, foram utilizados sessenta e três ratinhos machos Sprague Dawley. Foi avaliada a ação da nicotina, a ação do MPH e a ação conjunta de nicotina e MPH sobre a parte locomotora dos animais. Os animais que foram expostos simultaneamente à nicotina e ao MPH em idade adolescente revelaram maior tolerância aos efeitos locomotores provocados pela nicotina em fase adulta relativamente aos animais expostos unicamente à nicotina, ao MPH ou aos controlos. A exposição conjunta elevou significativamente os níveis de D3nf mRNA no núcleo accumbens na fase adulta (Wheeler, *et al*, 2013). D3nf é uma variante do DRD3, um polimorfismo do recetor dopaminérgico D3 associado ao comportamento tabágico. O D3nf é capaz de formar dímeros com o DRD3, prevenir a ligação da dopamina e provocar a internalização do recetor (Smith *et al*, 2015).

Verificou-se que o consumo simultâneo acarreta alterações nos recetores dopaminérgicos que persistem até à idade adulta. A alteração dos recetores na adolescência provoca um comportamento diferente (Wheeler *et al*, 2013).

A ação conjunta do MPH com nicotina na adolescência acarreta maiores níveis de D3nf mRNA na fase adulta. Isto provoca a diminuição dos efeitos locomotores provocados pela nicotina por diminuição da ligação da dopamina à D3 (Wheeler *et al*, 2013).

Dado o aumento da utilização de MPH por mulheres em período fértil, foi conduzido um estudo cujo objetivo foi quantificar os enantiómeros *d*- e *l*-*treo* de MPH no plasma materno, placenta e tecidos cerebrais da mãe e feto permitindo assim, estabelecer um perfil farmacocinético durante a gravidez (Peters *et al*, 2016).

O estudo foi conduzido em fêmeas Swiss Webster grávidas que foram injetadas no espaço peritoneal com 5 mg/kg de uma mistura racémica de enantiómeros *d*- e *l*- de MPH aos 18 dias de gestação. Amostras de tecidos foram colhidas 1, 5, 10, 30, 60 e 120 minutos após a administração do fármaco. Como foi administrada uma mistura racémica de MPH e o *d*-enantiómero é farmacologicamente mais ativo, a sua separação dos tecidos fez-se por uma extração de fase sólida. A concentração foi determinada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (Peters *et al*, 2016).

Os resultados permitiram concluir que o MPH atravessa a placenta e atinge os tecidos cerebrais. A concentração de MPH, especialmente o enantiómero *d*- é mais elevada nos tecidos cerebrais maternos apresentando dois picos de concentração aos 5 e 60 minutos respetivamente. A concentração de MPH nos tecidos cerebrais do feto é comparável à que se verifica no plasma materno. Relativamente aos enantiómeros, ambos apresentaram tempo de semi-vida maior na placenta do que nos tecidos cerebrais da mãe ou do feto (Peters *et al*, 2016).

Para avaliação da teratogenicidade do MPH, foi realizado um estudo em fêmeas Swiss grávidas que foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um grupo controlo (que recebeu, por via subcutânea, uma injeção de solução salina estéril) e outro que recebeu uma injeção de 5 mg de MPH/kg/dia do 5º ao 17º dia de gestação, também por via subcutânea. Como esta espécie apresenta um metabolismo mais rápido que o dos

humanos, a dose administrada (5 mg/kg) é equivalente a 1 mg/kg nos humanos (Costa *et al*, 2016).

Para os estudos pré-natais, as fêmeas foram mortas no 18º dia de gravidez e foi conduzida uma laparotomia e histerectomia com objetivo de avaliar a toxicidade materna, perfil reprodutivo, desenvolvimento intrauterino e a presença de malformações congénitas. Para os estudos pós-natais, o comportamento das crias foi avaliado nos dias 22-23, 32-35 e 64-65 sendo que diferentes crias foram estudadas em cada um dos dias (Costa *et al*, 2016).

A observação diária das fêmeas revelou que o tratamento não provocou qualquer alteração no seu peso total durante a gravidez bem como dos seus órgãos: coração, pulmões, rins, fígado e útero, levando à conclusão que não existe toxicidade materna aquando tratamento com MPH durante a gravidez (Costa *et al*, 2016).

Os estudos pré-natais revelaram que existe um maior risco de reabsorção fetal precoce, levando a um decréscimo da viabilidade do feto. Malformações congénitas ao nível dos olhos, fenda palatina, crânio, dilatação dos ventrículos cerebrais e polidactilia foram verificadas sendo esta última a mais significativa PH durante a gravidez não influência a atividade motora nem os níveis de ansiedade (Costa *et al*, 2016).

Os estudos pós-natais permitiram concluir que a exposição a MPH durante a gravidez não influencia a atividade motora nem os níveis de ansiedade (Costa *et al*, 2016).

Antes de se utilizar MPH durante o período gestacional, deve-se avaliar os riscos associados à sua utilização para o feto bem como para a mãe (Thorpy *et al*, 2013). Embora os estudos tivessem sido conduzidos em animais, verificou-se que o MPH atravessa a placenta (Peters *et al*, 2016) conduzindo ao aparecimento de malformações congénitas (Costa *et al*, 2016). Assim, de acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a sua utilização não é recomendada durante a gravidez a não ser que a ausência do tratamento com MPH provoque consequências mais graves para a mãe e o feto. Segundo a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) que classifica os medicamentos em categorias permitindo ou proibindo o seu uso na gravidez, o MPH ocupa a categoria C. Esta categoria dita que o risco do medicamento ainda não foi completamente avaliado, sendo que ensaios clínicos em humanos são

poucos ou inexistentes e os ensaios clínicos em animais são também escassos ou mostraram risco de teratogenicidade. Assim, existe possibilidade do fármaco ser teratogénico quando administrado durante o período gestacional, contudo, pode ser utilizado se os efeitos benéficos para a patologia compensam o risco (Thorpy *et al*, 2013).

#### **4. Utilização de metilfenidato em Portugal**

Segundo a informação disponibilizada pelo Infarmed, os medicamentos comercializados em Portugal como terapêutica da PHDA são o MPH e a atomoxetina. O MPH insere-se na categoria farmacoterapêutica dos Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central sendo o agente terapêutico mais comum no tratamento da PHDA.

É compartilhado pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) desde 2003 ao passo que a atomoxetina só começou a ser compartilhada em 2014. Ambos são sujeitos a uma receita médica especial por se enquadrarem na lista de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).

Segundo a informação disponibilizada pelo Prontuário Terapêutico de 2016, a dose de MPH deve ser individualizada tendo em conta a resposta clínica e por isso, o ajuste deve ser lento.

Os adultos devem iniciar a terapêutica com MPH com 20 a 30 mg/dia, repartidas por duas a três administrações realizadas 30 a 45 minutos antes das refeições. A dose máxima é de 60 mg/dia (Infarmed, 2016).

Crianças com idade superior a seis anos devem iniciar a terapêutica com MPH com doses entre os 5 a 10 mg/dia repartidas por duas tomas. A dose máxima é de 60 mg/dia (Infarmed, 2016).

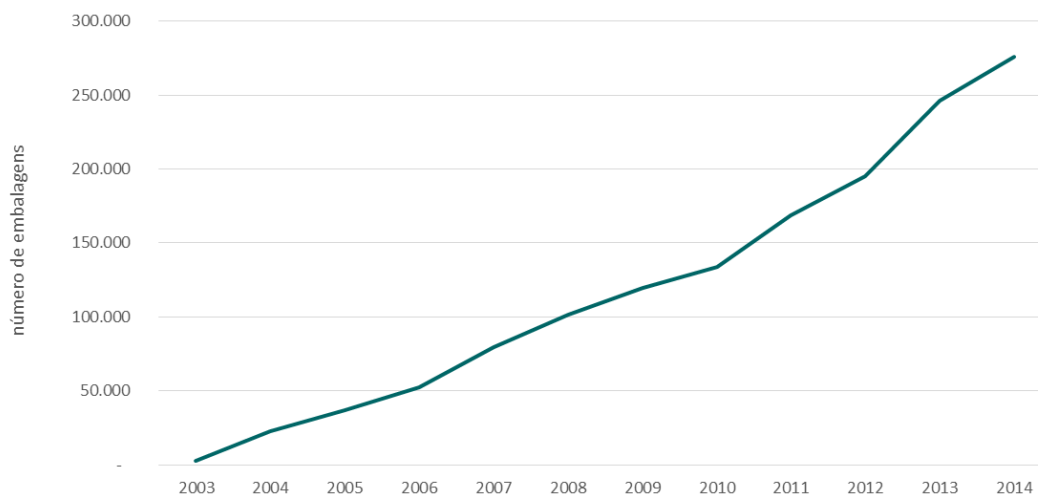
Crianças com idade inferior a seis anos devem começar a terapêutica com doses a situar-se entre os 2,5 a 5 mg/dia repartidas por duas tomas. A dose máxima tem em conta o fator peso. Caso a criança pese menos de 25 kg, a dose máxima é de 45 mg/dia. Se a criança pesar mais de 25 kg, a dose máxima é 60 mg/dia (Prontuário Terapêutico 2016).

Em Portugal, o MPH é autorizado e comercializado por 6 laboratórios diferentes, em doses e formas farmacêuticas orais distintas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comercialização do metilfenidato em Portugal

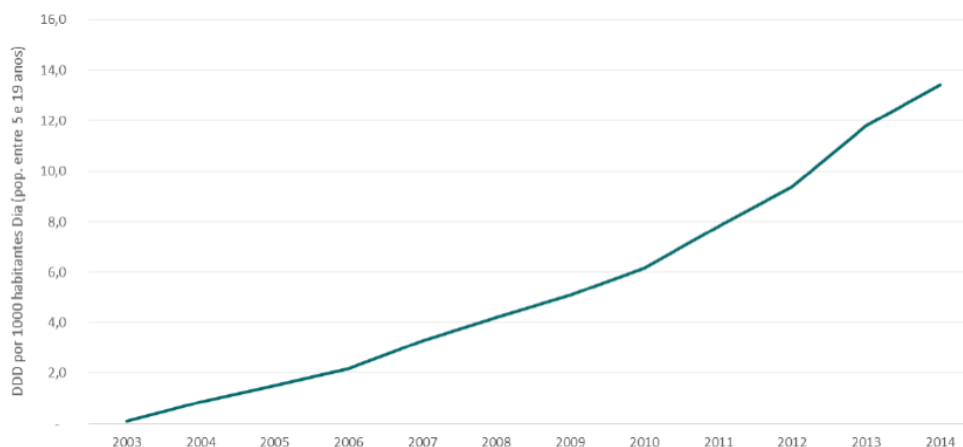
Laboratório/Marca	Forma Farmacêutica	Dosagens	Tamanho da Embalagem
Rubifen®	Comprimidos	5, 10 e 20 mg	50 unidades
Metilfenidato Mylan®	Comprimidos de libertação prolongada	18, 36 e 54 mg	30 unidades
Metilfenidato Farmoz®	Comprimidos de libertação prolongada	18, 36 e 54 mg	30 unidades
Metilfenidato Sandoz®	Comprimidos de libertação prolongada	18, 27, 36 e 54 mg	30 unidades
Concerta®	Comprimidos de libertação prolongada	18, 27, 36 e 54 mg	30 unidades
Ritalina LA®	Cápsulas de libertação modificada	20, 30, 40 e 60 mg	30 unidades

A avaliação do número de embalagens de medicamentos que contêm MPH dispensadas em Portugal entre os anos de 2003 e 2014 (Figura 6) permite concluir que, desde o ano em que começou a ser participado, a sua utilização tem aumentado significativamente chegando às 276029 embalagens dispensadas em Portugal Continental no ano de 2014 (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).



**Figura 6.** Embalagens de medicamentos contendo metilfenidato dispensadas de 2003 a 2014 (adaptado de Infarmed, 2015<sup>b</sup>)

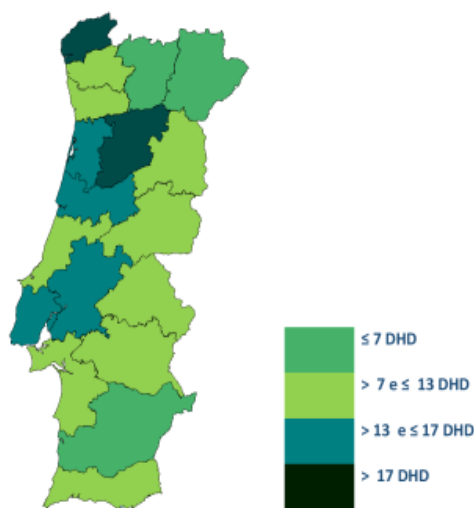
Considerando apenas a população entre os 5 e os 19 anos, os dados demonstram ter havido um consistente aumento da Dose Diária Definida por 1000 habitantes dia desde 2003 a 2014. Em 2014 a utilização foi de cerca de 13,4 Dose Diária Definida por 1000 habitantes Dia (Figura 7) (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).



**Figura 7.** Dose Diária Definida por 1000 habitantes Dia de 2003 a 2014 para a população entre os 5 e os 19 anos (adaptado de Infarmed, 2015<sup>b</sup>)

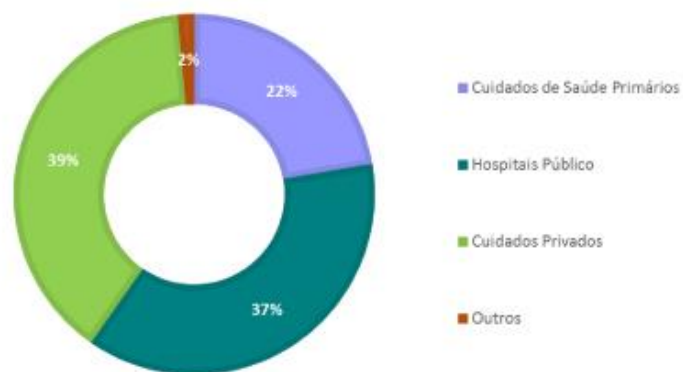
Face ao aumento da utilização de MPH pelos portugueses, os encargos para o Sistema Nacional de Saúde também aumentaram. No ano de 2014, os custos associados ao tratamento com este fármaco atingiram os 8 milhões de euros. Destes, 5 milhões de euros foram suportados pelo utente. Com a comercialização de medicamentos genéricos a partir de 2014, prevê-se uma eventual descida dos custos tanto para o utente como para o SNS (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).

A análise geográfica da utilização do fármaco em Portugal Continental, considerando a população residente entre os 5 e os 19 anos de idade (Figura 8), revela uma notória assimetria no território verificando-se um maior nível de utilização em Viseu e Viana do Castelo relativamente aos restantes distritos (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).



**Figura 8.** Análise geográfica do consumo de metilfenidato, expressa em doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DHD), em Portugal Continental na população entre os 5 e 19 anos (retirado de Infarmed, 2015<sup>b</sup>).

O estudo quanto ao tipo de local de origem das prescrições do MPH em Portugal para o ano de 2014 (Figura 9), evidenciou que a maioria das prescrições é efetuada nos cuidados privados e nos hospitais públicos (39% e 37%, respetivamente) (Infarmed, 2015). Os 22% que se verificam nos cuidados de saúde primários atribuem-se à prescrição para manutenção da terapêutica (Infarmed, 2015<sup>b</sup>).



**Figura 9.** Distribuição por tipo de local de prescrição no ano 2014 (retirado de Infarmed, 2015<sup>b</sup>).

No sentido de tentar perceber quais são os padrões de prescrição de MPH a crianças para o tratamento da PHDA foi efetuado um estudo com 1259 crianças, com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos, com diagnóstico de PHDA ou problemas comportamentais relacionados (Heins *et al.*, 2016). Os resultados revelaram as crianças hiperativas tem uma probabilidade 16 vezes maior de serem medicadas com MPH do que as outras e que crianças cujos familiares também façam a terapêutica com MPH têm 3 a 4 vezes mais probabilidade de receber tratamento com este psicoestimulante. Crianças que estejam a ser seguidos por médicos que acompanhem uma elevada percentagem de crianças com casos de PHDA tem o dobro da probabilidade de lhes ser prescrito MPH. Assim, factores como a história familiar e a experiência dos profissionais de saúde influenciam a decisão de iniciar a terapêutica com MPH em crianças (Heins *et al.*, 2016).

## 5. Novos sistemas terapêuticos

No caso da população pediátrica, o modo de administração é um importante fator a ter em conta na prescrição do medicamento visto que muitas crianças não conseguem ou não gostam de engolir comprimidos e cápsulas. Abrir cápsulas ou esmagar comprimidos e deitar o seu conteúdo sobre alimentos ou bebidas para facilitar a sua

administração é incorreto. Em preparações de libertação prolongada, esta prática pode levar a erros quer de sobredosagem (caso a criança trinque uma partícula havendo libertação imediata de fármaco) ou subdosagem (quando é perdido fármaco no processo ou a criança não ingere a bebida ou o alimento onde o fármaco foi disperso por inteiro) (Arnaud, 2015; Abbas *et al*, 2016).

#### **a) Comprimidos mastigáveis de libertação prolongada e libertação imediata**

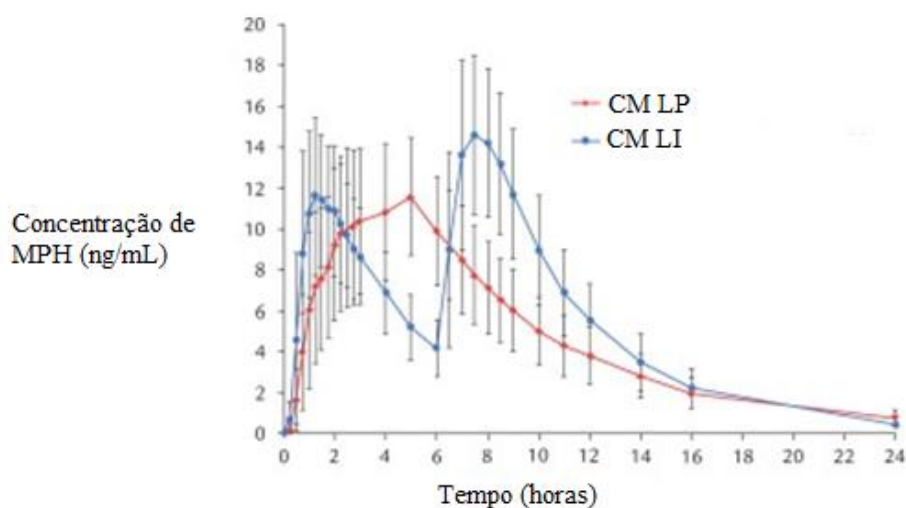
Para solucionar o problema referido anteriormente, e com objetivo de conseguir uma forma farmacêutica inovadora, foi estudado um comprimido mastigável que faz a libertação prolongada (CM LP) de MPH e efetuou-se a comparação de parâmetros farmacocinéticos e de biodisponibilidade relativa comparada com um comprimido mastigável de libertação imediata (CM LI) de MPH (Abbas *et al*, 2016).

Para a realização do estudo, foi utilizada uma amostra de 33 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino com idades entre os 18 e 55 anos com valores de índice de massa corporal entre 18 e 30 kg/m<sup>2</sup>, peso  $\geq$  50 kg e ausência de sinais clínicos relevantes aquando de avaliação física, avaliação de sinais vitais, parâmetros bioquímicos ou estudo da função cardíaca (Abbas *et al*, 2016).

Os participantes foram aleatoriamente distribuídos entre três esquemas de tratamento. O primeiro esquema de tratamento (tratamento A) consistiu na administração de uma dose única de 40 mg de MPH sobre a forma de CM LP após um período de jejum noturno de pelo menos 10 horas. O segundo esquema terapêutico (tratamento B) envolveu a administração da mesma dose (40 mg CM LP) após uma refeição hiperlipídica e hipercalórica. O terceiro e último esquema de tratamento (tratamento C) envolveu a administração de 40 mg de MPH sobre a forma de dois CM LI de 20 mg com um intervalo de 6 horas tendo a primeira administração obedecido a um período de jejum maior ou igual a 10 horas. Foram efetuadas recolhas de amostras de sangue antes de administração, a cada quinze minutos nas primeiras 3 horas do estudo, a cada sessenta minutos nas três horas imediatas (3-6 horas), a cada trinta minutos nas três horas subsequentes (6-9 horas), a cada sessenta minutos nas três horas seguintes (9-12 horas) e às horas 14, 16 e 24 após administração do MPH. Após recolha das amostras de sangue, foi separado o plasma num intervalo máximo de trinta minutos e guardado a uma temperatura de -25°C ( $\pm$  10°C) até posterior análise. As concentrações

plasmáticas de MPH foram determinadas por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com uma variação de calibração entre os 0,4 e 40 ng/ml (Abbas *et al*, 2016).

Analisando os resultados obtidos para os indivíduos que se submeteram aos esquemas de tratamento A e C (Figura 10 e Tabela 1), pode verificar-se que os CM LP originaram um crescimento gradual, sem flutuações, da sua concentração de MPH no plasma até atingir um pico máximo após o qual se verificou uma contínua diminuição da concentração. Este sistema terapêutico apresenta, também, um tempo de semi-vida maior. Os indivíduos sujeitos a tratamento com CM LI (esquema C) apresentaram uma maior variação de concentração de fármaco mas o valor de  $C_{max}$  (atingido às 6,43 horas, após a administração da segunda dose de 20 mg de MPH) foi superior ao verificado com o tratamento A (a  $C_{max}$  com os CM LP corresponde a 80% da  $C_{max}$  dos CM LI) (Abbas *et al*, 2016).



**Figura 10.** Concentração plasmática de metilfenidato em função do tempo para comprimidos mastigáveis de libertação prolongada *versus* comprimidos de libertação imediata (adaptado de Abbas *et al*, 2016).

**Tabela 2.** Comparação do perfil terapêutico entre comprimido mastigável de libertação prolongada e comprimido mastigável de libertação imediata

	CM LP <sup>d</sup>	CM LI <sup>e</sup>
C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	12,51 ng/mL	15,57 ng/mL
T <sub>max</sub> <sup>b</sup>	4,16 horas	6,43 horas
t <sub>1/2</sub> <sup>c</sup>	5,21 horas	3,38 horas

<sup>a</sup> Concentração máxima

<sup>b</sup> Tempo máximo

<sup>c</sup> Tempo de semi-vida

<sup>d</sup> Comprimidos mastigáveis de libertação prolongada

<sup>e</sup> Comprimidos mastigáveis de libertação imediata

No geral, verifica-se que a exposição ao fármaco é semelhante para um CM LP de 40 mg e 2 CM LI de 20 mg tomados num intervalo de 6 horas. A existência de um comprimido mastigável que faz a libertação prolongada de MPH é uma alternativa terapêutica dotada de interesse a níveis posológicos visto que limita o número de tomas e ao mesmo tempo bom para as crianças que muitas vezes não conseguem tomar as formas farmacêuticas mais convencionais (Abbas *et al*, 2016).

O facto de este estudo ter sido aplicado apenas a adultos acarreta uma maior precaução na administração em população pediátrica apesar de ter sido provado que o MPH apresenta propriedades farmacocinéticas semelhantes em adultos e crianças a partir dos seis anos. Os resultados demonstram que os comprimidos mastigáveis que fazem a libertação prolongada são uma boa opção para encurtar o número de tomas e solucionar o problema de quem não consegue tomar formas farmacêuticas como cápsulas ou comprimidos (Abbas *et al*, 2016).

## **b) Sistemas Transdérmicos**

Existem também sistemas transdérmicos de MPH que fazem a libertação modificada do fármaco aquando da colocação do adesivo sobre a pele. Em relação às formas farmacêuticas orais, os sistemas transdérmicos são uma alternativa terapêutica valiosa especialmente na população pediátrica visto ser mais fácil a sua administração, evitar problemas de mal-absorção, promovendo uma maior adesão à terapêutica (Delgado-Charro e Guy, 2014; Stevens *et al*, 2015). Os sistemas transdérmicos constituem uma terapêutica não invasiva que evita o efeito de primeira passagem e

mantém as concentrações plasmáticas do fármaco dentro da janela terapêutica durante um período mais prolongado (Delgado-Charro e Guy, 2014).

O Daytrana® é um sistema de administração de MPH transdérmico comercializado pelo Noven Therapeutics LLC. Este sistema, de uma única utilização diária, entrega o medicamento diretamente através da pele para o fluxo sanguíneo. Está indicado para crianças entre os 6 e os 17 anos, tendo sido projetado para oferecer uma libertação de medicamento consistente ao longo do dia pelo que o seu efeito terapêutico permite o controlo dos sintomas até 10 horas. Segundo a informação disponibilizada pelo laboratório, existe em 4 dosagens (10, 15, 20 e 30 mg). Recomenda-se aquando do início do tratamento ou mudança de medicação, colocar o adesivo de dosagem menor, aumentando gradualmente a dosagem quando o efeito terapêutico assim justificar (Noven Therapeutics LLC, 2016).

Daytrana® utiliza a tecnologia DOT Matrix®. O fármaco é solubilizado num adesivo acrílico, e depois, misturado com um adesivo de silicone sensível à pressão. Isto origina depósitos de fármaco distribuídos uniformemente sem perder as propriedades adesivas do silicone. O MPH presente nos sistemas transdérmicos é uma mistura racémica de *d*- e *l*-enantiómeros. Os níveis sistémicos do *d*-MPH superam os de *l*-MPH. A  $C_{max}$  é atingida 7-9 horas após colocação do adesivo e o efeito terapêutico começa a sentir após 2 horas. Os seus efeitos duram até 3 horas após remoção. Os níveis de *l*-MPH são maiores aquando uso do sistema transdérmico embora que este enantiómero contribua em pouco para o efeito terapêutico (Delgado-Charro e Guy, 2014).

De momento, Daytrana® não é comercializado em Portugal pois ainda não foi aprovado pela EMA. A FDA aprovou a comercialização desta forma farmacêutica primeiramente em 2006 para crianças dos 6 aos 12 anos e, mais tarde, em 2010 para adolescentes dos 13 aos 17 (Infarmed, 2016; Delgado-Charro e Guy, 2014).

Existem alguns relatos de reação alérgica provocada pelo adesivo (Stevens *et al.*, 2015). Entre o período de 6 de abril de 2006 e 23 de dezembro de 2014, o sistema de registo de reações adversas da FDA registou 51 casos de leucoderma químico devido ao uso de sistemas transdérmicos de MPH. A maioria dos casos (43 casos) desenvolveram leucoderma apenas no local de aplicação do sistema transdérmico ou próximo deste enquanto 7 indivíduos desenvolveram leucoderma nas restantes partes do corpo. Um

caso não providenciou informação suficiente para se conseguir aferir acerca do local afetado. A terapêutica com esta forma farmacêutica foi descontinuada em 31 dos casos. A idade média dos indivíduos que desenvolveu leucoderma químico foi de 11 anos. Os médicos, antes de receitarem MPH em sistemas transdérmicos, devem ter em conta o risco de desenvolvimento de leucoderma químico principalmente porque é muitas vezes confundida com vitiligo de origem idiopática (Cheng *et al*, 2016).

## 6. Uso ilícito de metilfenidato

A farmacologia dirigida ao aumento da função cognitiva compreende o uso de qualquer fármaco psicoestimulante por indivíduos saudáveis para melhorar níveis de atenção, concentração ou memória. As substâncias utilizadas para este fim podem ser divididas entre três categorias: (1) medicamentos de venda livre e outras substâncias como comprimidos de cafeína ou Ginkgo biloba, bebidas com cafeína/ bebidas energéticas; (2) fármacos cuja indicação terapêutica é para uso em determinada patologia, como é o caso do MPH para PHDA, inibidores acetil-CoA para Alzheimer e modafinil para distúrbios do sono; e, (3) drogas ilegais como “speed”, ecstasy e metanfetaminas (Franke *et al*, 2014).

Conforme referido, o MPH enquadra-se no segundo grupo descrito e o seu uso não terapêutico na atualidade faz-se, em grande parte, por estudantes e trabalhadores (designadamente profissionais da área da saúde), como forma de potenciarem os seus desempenhos escolares e laborais conseguindo assim alcançar elevados níveis de produtividade, e não para fins recreativos ou por simples curiosidade, como acontece com outras substâncias psicoativas (Brant e Carvalho, 2012; Gahr *et al*, 2014). É comum o consumo de MPH entre motoristas, executivos, profissionais de saúde, atletas e estudantes (sobretudo em vésperas de provas) como forma de prolongar o estado de vigília, melhorar o rendimento físico e intelectual (Brant e Carvalho, 2012).

Uma das situações reportadas é para melhorar o desempenho em jogos. Um inquérito online com 198 jogadores de poker avaliou o consumo de psicoestimulantes, modo de aquisição, perceção quanto ao uso da substância e motivos para o seu consumo. A maioria dos participantes era do sexo masculino (95,4%), com uma idade média de 24 anos e maioritariamente americanos, canadianos ou ingleses. 28% utilizava fármacos psicoestimulantes sujeitos a receita médica para aumentar os níveis de concentração, manter a calma e a vigília de forma a melhorar o seu desempenho no poker. As substâncias eram conseguidas através de amigos/outros jogadores de poker (52%) ou por prescrição médica (38%). Entre os fármacos utilizados encontrava-se o MPH com uma percentagem de 20% (Caballero *et al*, 2016).

O uso de substâncias psicoestimulantes como o MPH obtido de outras formas que não por prescrição médica e sem monitorização é um motivo de preocupação e um risco

para a saúde. Nesse sentido, a Academia Americana de Neurologia (AAN) estabeleceu que a prescrição de psicoestimulantes a pedido dos pacientes para melhorar a função cognitiva é ética e legalmente possível. Dado o elevado número de jogadores profissionais e semi-profissionais e a maior pressão competitiva e financeira, a decisão da AAN poderá acarretar um maior consumo de psicoestimulantes onde o MPH se enquadra. Contudo, esta decisão poderá beneficiar os jogadores dado que lhes permite um acompanhamento médico e farmacêutico (Caballero *et al*, 2016).

O uso de MPH pela população estudantil é também comum. Dados recentes indicam que a prevalência do uso em estudantes de medicina chega a 16%, não havendo diferença entre género. Este estudo revela também que a maioria dos estudantes iniciou o uso após o ingresso no ensino superior com o intuito de conseguir estudar um maior número de horas e melhorar o seu desempenho académico (Finger *et al*, 2013).

Um outro estudo efetuado com 22 estudantes do Campus Universitário de Mainz pretendia avaliar a utilização de substâncias como cafeína e psicoestimulantes para o aumento da função cognitiva. Foram incluídos no estudo indivíduos saudáveis que já tinham usado cafeína e fármacos psicoestimulantes (MPH e anfetaminas). Estudantes com patologias como PHDA e esquizofrenia ou que estivessem a ser medicados com fármacos psicoestimulantes foram excluídos do estudo. A média de idades dos estudantes que participaram no estudo era de 25,8 e 2/3 da amostra eram do sexo masculino. Numa entrevista, foram efetuadas uma série de perguntas entre as quais se destacaram: Existe alguma diferença entre o uso de cafeína e MPH ou anfetaminas (AMPH) para melhorar a função cognitiva?; Existe alguma diferença moral entre o uso de cafeína e metilfenidato ou anfetaminas para melhorar a função cognitiva? (Franke *et al.*, 2012). 38,9% dos participantes já tinham usado MPH, 77,8% da amostra afirmou já ter consumido anfetaminas para melhorar a função cognitiva e 22,2% dos estudantes participantes no estudo disse já ter usado simultaneamente psicoestimulantes sujeitos a receita médica e ilícitos. A via de administração utilizada pelos estudantes consumidores de MPH foi a oral enquanto para a AMPH foi intranasal à exceção de um estudante. O número de vezes que consumiram psicoestimulantes variou entre os participantes: desde uma única vez até diariamente durante um determinado período de tempo. A idade média em que se tomou um fármaco psicoestimulante pela primeira vez para melhorar a função cognitiva foi 20,4 anos enquanto a idade média em que se tomou cafeína pela primeira vez também para os mesmos efeitos foi 16,2 anos. Todos os

participantes do estudo afirmaram que já tinham tomado algum tipo de fonte de cafeína para melhorar a função cognitiva. A utilização de cafeína para exacerbar a função cognitiva também variou nos participantes desde uma única vez até diariamente por um período de tempo (Franke *et al.*, 2012). Quanto à diferença de efeitos, 44,4% de todos os entrevistados afirmaram que existe uma diferença entre o uso de psicoestimulantes e a cafeína para melhorar função cognitiva, 27,8% disse não haver diferença alguma e 27,8% não se conseguiu pronunciar se havia ou não diferença entre as duas substâncias. Esta diferença foi avaliada com base na eficácia sentida pelos estudantes aquando do consumo (Franke *et al.*, 2012). Já no que respeita a questão moral, 38,9% acha que existe uma diferença moral entre a escolha da substância a consumir, 55,6% opina o contrário e um participante não se pronunciou acerca da questão (Franke *et al.*, 2012).

Muitos estudantes tomam psicoestimulantes por revelarem uma maior eficácia no efeito pretendido (o aumento da função cognitiva) relativamente à cafeína. Referem que a cafeína os desperta mas os psicoestimulantes conseguem aumentar a sua concentração. Apesar disto, os estudantes fizeram algumas observações curiosas relativamente ao seu uso. Os participantes comentaram que estas substâncias, têm um maior número de efeitos adversos associados, relativamente à cafeína mostrando ser mais perigoso para o organismo. Durante a entrevista, revelaram também, que o efeito depende do tipo de consumo, ou seja, o consumo com muita frequência não leva ao aumento da função cognitiva, mas sim, deterioração desta. Quanto ao risco de criar habituação e tornar-se num consumo abusivo, cinco participantes mencionaram que os psicoestimulantes apresentam maior risco relativamente à cafeína. Adiantaram ainda, que dentro desta categoria, os sujeitos a receita médica, ou seja, o MPH não apresentava risco tão elevado como os ilícitos (AMPH). Os estudantes consumidores de psicoestimulantes valorizaram na entrevista a questão ética dizendo que tinham noção que o consumo de psicoestimulantes para efeitos não terapêuticos era ilegal (Franke *et al.*, 2012).

Dalsgaard *et al.* (2014) elaboraram um estudo com objetivo de avaliar se crianças e adolescentes com PHDA a receber terapêutica com derivados anfetamínicos têm maior risco de desenvolver abuso de drogas e álcool na fase adulta. Foi avaliado um grupo de 208 crianças e adolescentes com PHDA cuja terapêutica era MPH, dexanfetamina, ou outro derivado anfetamínico. Os participantes do estudo foram divididos em três grupos consoante a duração do tratamento a que foram expostos. No primeiro grupo ficaram os indivíduos cujo tratamento com psicoestimulante durou

menos de dois anos, no segundo, aqueles cujo tratamento durou entre dois a cinco anos, e, por último, no terceiro, todos aqueles em que a duração do tratamento foi superior a cinco anos. Foi criado também um grupo controlo constituído por indivíduos saudáveis. O abuso de álcool em homens com PHDA foi 4 vezes superior aos homens do grupo controlo e, relativamente às mulheres com PHDA, foi 21 vezes maior comparativamente às mulheres pertencentes ao grupo controlo. No que concerne ao consumo de drogas psicoestimulantes, o risco relativo é 6 vezes maior nos homens e 38 vezes superior para as mulheres quando comparados com o grupo controlo. Assim, para as situações em análise os riscos de abuso eram significativamente mais elevados nas mulheres que nos homens. Em comparação com a população em geral os casos em mulheres eram cerca de 5 vezes superiores aos riscos dos homens para o abuso de álcool e 6 vezes maiores no caso de abuso de drogas (Dalsgaard *et al*, 2014).

O estudo indica que crianças e adolescentes diagnosticados com PHDA têm uma maior probabilidade de desenvolver quadros de abuso de álcool e drogas que crianças e adolescentes saudáveis. Esse risco é mais significativo em indivíduos do sexo feminino. Este estudo mostra também que a idade em que se inicia a toma de psicoestimulantes influencia o risco de abuso de álcool e drogas na fase adulta. A idade mais avançada no início do tratamento com estimulantes aumenta o risco de desenvolver abuso de álcool e drogas. Por cada ano que passa sem iniciar a terapêutica com psicoestimulante, o risco aumenta em 1,46. A duração do tratamento estimulante na infância não influenciou o risco de abuso na idade adulta (Dalsgaard *et al*, 2014)

### III. Principais metodologias para a quantificação do metilfenidato

Todas as formulações comerciais do MPH são uma mistura racémica composta pelos enantiómeros *d*- e *l*-*treo*. O enantiómero *d*- é farmacologicamente mais potente que o isómero *l*- sendo por isso responsável pelos efeitos terapêuticos da droga racémica. A principal via metabólica do MPH é a clivagem seletiva da ligação éster metílico do *l*-MPH catalisada pela carboxilesterase humana, produzindo o metabolito inativo ácido ritalínico. Assim sendo têm sido desenvolvidos esforços no sentido de desenvolver métodos que permitam determinar quer os enantiómeros do MPH quer os do ácido ritalínico (*d*- e *l*-*treo* RA) em diversos tipos de amostras biológicas (plasma, urina, cabelo, saliva) (Seçilir *et al*, 2013; Allen e Pond, 2014).

Adicionalmente a quantificação de MPH em diferentes amostras é necessária para efeitos de monitorização da terapêutica já o fármaco exibe elevada variabilidade inter-individual em termos farmacocinéticos e de resposta clínica (Seçilir *et al.*, 2013). Acresce o facto de que há evidências de que a prevalência de descontinuação ou não adesão à medicação se situa entre 13,2% e 64% (Paterson *et al.*, 2012). Em adultos a monitorização clínica da terapia por MPH é geralmente efetuada por medição da concentração do fármaco no plasma. No entanto, em crianças é dada preferência a outras amostras, como a saliva e a urina, cuja colheita não resulta de procedimentos invasivos (Seçilir *et al*, 2013; Paterson *et al*, 2012).

Ao longo dos anos têm sido desenvolvidos vários procedimentos analíticos para este fim. As metodologias atualmente disponíveis realizam a enantioseparação e quantificação de MPH e RA utilizando cromatografia gasosa (GC, do inglês *gas chromatography*), cromatografia líquida de elevada eficiência (HPLC, do inglês *high performance liquid chromatography*) ou técnicas de eletroforese capilar (CE, do inglês *capillary electrophoresis*) acopladas a uma variedade de detetores (Paterson *et al*, 2012; Allen e Pond, 2014).

A cromatografia é um método de separação onde os componentes que se pretende analisar se distribuem de modo diferencial entre duas fases (uma estacionária e outra móvel) de acordo com as interações físico-químicas que com elas estabelecem. Quer a GC, quer a HPLC têm sido utilizadas para a quantificação de MPH em amostras farmacêuticas e biológicas. De um modo geral, nestes procedimentos a comparação do

tempo de retenção obtido nas mesmas condições cromatográficas para um padrão, é usada para confirmar a identidade da substância enquanto que a área do pico cromatográfico obtido a esse tempo é depois utilizado para a quantificação.

As metodologias iniciais de quantificação quiral de MPH e RA utilizavam GC. Contudo, devido ao trabalhoso procedimento de pré-tratamento necessário, estes procedimentos foram progressivamente substituídos por ensaios em que a separação direta dos enantiómeros é conseguida por HPLC (usando fases estacionárias quirais) ou por CE (através da adição de seletores quirais à fase móvel) (Allen e Pond, 2014). Dentre essas técnicas, a HPLC é a técnica mais empregue em análise enantiosseletiva. No entanto, o uso da CE tem vindo a aumentar significativamente devido às vantagens dessa técnica, tais como: baixo custo de análise, reduzido consumo de solventes, elevada seletividade e eficiência na separação dos enantiómeros (Oliveira, 2011).

Em seguida, apresentam-se os principais fundamentos destes procedimentos e discutem-se algumas das suas características de desempenho.

## **1. Cromatografia gasosa (GC)**

A cromatografia gasosa é um dos métodos mais antigos para quantificação dos enantiómeros *d*- e *l*- *treo* de MPH em fluídos biológicos (Allen e Pond, 2014).

É uma técnica comum na análise de compostos voláteis e que mantenham a sua estabilidade a temperaturas elevadas. A instrumentação básica de um GC inclui um controlador de fluxo da fase móvel, um injetor, uma coluna, um detetor e um sistema de tratamento de dados onde ficam armazenados os resultados (Christian, 2014). Como a própria designação indica, na GC a fase móvel é um gás transportador normalmente inerte (como o hélio) ou um gás não reativo (como é o caso do azoto). A fase estacionária é uma camada microscópica de líquido ou polímero num suporte sólido inerte que reveste as paredes internas de uma coluna. A amostra pode encontrar-se em qualquer estado físico mas ao ser injetada no sistema ocorre a sua vaporização. Os compostos volatilizados interatuam de forma diferenciada com a fase estacionária (de acordo com as suas polaridades e pontos de ebulição) o que leva a que cada composto seja eluído a diferentes tempos, característicos de cada espécie, que se designam por tempo de retenção. A resposta do detetor a cada componente é registada na forma de um

cromatograma (intensidade relativa *versus* tempo). Os dados são depois processados com recurso a ferramentas informáticas específicas para o efeito (Christian, 2014).

No caso da análise quiral dos enantiómeros MPH por GC, é necessário um reagente de derivatização para converter os seus enantiómeros nos respetivos derivados diastereoisómeros, que por sua vez conseguem ser separados em colunas aquirais. A derivatização é a transformação de um composto químico noutra com o objetivo de melhorar o perfil cromatográfico e/ou a introdução de grupos específicos para os quais os detetores mais sensíveis possam ser utilizados. Assim, a derivatização melhora a resolução e a simetria dos picos cromatográficos, reduz os limites de deteção e aumenta a precisão e especificidade do método (Allen e Pond, 2014).

Numa primeira fase, é efetuada a extração dos enantiómeros de MPH por extração líquido-líquido (ou menos frequentemente por extração de fase sólida) seguida da conversão dos enantiómeros nos respetivos diastereoisómeros estáveis, por reação com um agente de derivatização quiral, separados depois com base nas suas diferentes propriedades físico-químicas em colunas apropriadas. Relativamente ao RA, após remoção do MPH da amostra, é efetuada a sua extração do RA que é depois convertido a MPH por esterificação. Os enantiómeros de MPH resultantes são transformados em diastereoisómeros e depois analisados (Allen e Pond, 2014).

Após estas etapas, faz-se a deteção e quantificação propriamente dita recorrendo a um dos múltiplos sistemas de deteção que podem ser acoplados a um cromatógrafo gasoso. Na literatura, encontram-se descritos procedimentos com recurso a detetores de ionização de chama (usado na análise de compostos que possuam ligações C-H), detetores de azoto e fósforo (sensível a compostos que contêm N e P), detetores de captura eletrónica (cujo funcionamento se baseia na captura de eletrões por compostos com elevada afinidade eletrónica) e detetores de espectrometria de massa (Christian, 2014; Allen e Pond, 2014). Neste último tipo de detetores, as substâncias em análise são ionizadas dando posteriormente origem a um conjunto de fragmentos com uma razão massa/carga ( $m/z$ ) característicos de cada composto. Estes fragmentos iónicos são depois separados pelo analisador de massa de acordo com a sua razão  $m/z$ , detetados por um multiplicador de eletrões, dando origem a um sinal elétrico que é convertido, num processador de dados, num espectro de massa. Assim é possível a identificação e quantificação de vários compostos numa mesma análise. Leis *et al.* (2011) desenvolveram uma metodologia para a quantificação de MPH por GC-MS, em que o

processo de extração e derivatização ocorrem numa única etapa, tendo o método sido aplicado a amostras de plasma para monitorização terapêutica do fármaco, demonstrando a sua capacidade para uso em análises de rotina.

## **2. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)**

Nos anos mais recentes, o HPLC tem sido a principal técnica de separação para fármacos quirais (Oliveira, 2011; Allen e Pond, 2014).

Estas metodologias têm uma elevada capacidade de resolução, bons limites de deteção e quantificação, bem como grande rapidez e aplicabilidade a diferentes tipos de amostras. Tal como a GC assentam no princípio básico de separação dos vários componentes de uma mistura, quando esta passa ao longo de uma coluna analítica empacotada (constituída por partículas microporosas com diâmetros da ordem dos micrómetros que constituem ou servem de suporte à fase estacionária) por ação de um fluxo de fase móvel que, neste caso, é um líquido (Christian, 2014). O processo cromatográfico começa com a injeção da amostra no início da coluna e a separação dos componentes ocorre porque interagem de modo diferencial com as duas fases, processo que vai retardar o seu movimento ao longo da coluna. A maior versatilidade desta técnica, comparativamente à GC, prende-se com o facto de a separação não ter de ser efetuada a elevadas temperaturas (permitindo a análise de compostos de reduzida volatilidade ou termicamente instáveis) e de o poder de separação do sistema (resolução) poder ser mais facilmente ajustado. Adicionalmente, por HPLC é possível efetuar a separação quiral direta não sendo por isso necessária a conversão dos enantiómeros em diastereoisómeros o que elimina o trabalhoso e demorado passo de derivatização necessário em GC, melhorando a exatidão e precisão da análise (Allen e Pond, 2014).

As separações quirais diretas por HPLC são conseguidas através da incorporação de um seletor quiral integrado na fase estacionária ou adicionado à fase móvel (Allen e Pond, 2014).

Uma vez que a maioria das amostras biológicas não podem ser diretamente injetadas na coluna (designadamente porque o seu elevado conteúdo protéico obstruiria a fase estacionária) é necessário um passo de limpeza/extração do MPH antes da

análise. Os principais métodos são a extração em fase sólida e extração líquido-líquido (Allen e Pond, 2014). A separação quirál dos enantiómeros *d*- e *l*-*treo* MPH é conseguida por recurso a 3 tipos de fases estacionárias:

- fase estacionária contendo antibióticos macrocíclicos, como por exemplo a vancomicina que demonstrou elevada seletividade para os enantiómeros do MPH;

- fase estacionária baseada em proteínas (como por exemplo a  $\alpha$ 1 - glicoproteína ácida imobilizada) que possibilitaram o desenvolvimento de vários métodos enantioseletivos para a separação de deteção de *d*- e *l*-*treo* MPH and RA: e,

- fase estacionária à base de polissacarídeos (como a celulose e amilose) que permitiram a separação de *d*- e *l*-*treo* MPH (Allen e Pond, 2014).

Para efeitos de deteção e quantificação, existem vários métodos descritos sendo os mais comuns o detetor ultravioleta (UV) e detetor de espetrometria de massa em modo tandem ou sequencial (MS-MS, do inglês *mass spectrometry*), que é hoje em dia o detetor mais comum para a análise de compostos quirais uma vez que permite a monitorização seletiva dos vários analitos com uma razão sinal/ruído melhorada (Allen e Pond, 2014). Após separação cromatográfica os compostos são sujeitos a uma primeira separação pelo MS com o intuito de isolar o ião de interesse (ião principal) que, em seguida, é sujeito a uma segunda fragmentação e separação no segundo MS. Relativamente a outras técnicas cromatográficas, esta metodologia assegura uma identificação com maior exatidão e permite atingir baixos limites de deteção e quantificação (Christian, 2014).

Encontram-se descritos na literatura metodologias HPLC-MS-MS para a separação dos enantiómeros de MPH e RA em diferentes amostras usando colunas com  $\alpha$ 1 - glicoproteína ácida imobilizada e antibióticos macrocíclicos (Zhu *et al.*, 2011; Seçilir *et al.*, 2013). A principal limitação deste tipo de deteção prende-se com a incompatibilidade destes sistemas com solventes (fase móveis) que usem alcanos e álcoois (Allen e Pond, 2014).

### 3. Eletroforese capilar (CE)

Para além das técnicas cromatográficas, as técnicas eletroforéticas conquistaram um espaço na separação e identificação de compostos. São técnicas analíticas rápidas, muito sensíveis e eficientes e que usam volumes muito reduzidos de amostra e de solventes (Allen e Pond, 2014).

O princípio de separação numa CE é a migração diferencial dos componentes de uma amostra num capilar de sílica fundida, preenchido com uma solução condutora denominada "eletrólito", sob a influência de um campo elétrico. A corrente aplicada faz com que o eletrólito de suporte e as espécies iónicas presente na amostra se movimentem de um elétrodo para o outro a uma velocidade que depende das suas características, tais como a carga molecular, tamanho e/ou mobilidade (Christian, 2014). A principal limitação desta técnica analítica relativamente ao HPLC é o seu maior limite de deteção (Allen e Pond, 2014).

A separação dos enantiómeros *d*- e *l*-*treo* de MPH por CE envolve a adição de seletores quirais ao eletrólito que permitem a formação de complexos diastereoisoméricos transitórios. Estes complexos possuem diferentes mobilidades, pelo que atinge o detetor em tempos diferentes. Os seletores quirais utilizados são as  $\beta$ -ciclodextrinas visto que as  $\alpha$  e  $\gamma$  ciclodextrinas não interagem com os enantiómeros. Estes seletores são oligossacarídeos quirais cíclicos, obtidos na degradação do amido, que possuem uma cavidade interna relativamente hidrofóbica e uma região externa hidrofílica (devida à presença de grupos hidroxilo). O mecanismo de separação dos enantiómeros envolve a inclusão do analito quiral na cavidade interações secundárias com os grupos hidroxilo nas bordas da cavidade. A diferença na inclusão entre os enantiómeros é responsável pela enantioresolução, pois os diastereoisoméricos transitórios formados têm diferentes tempos de migração ao longo do tubo capilar (Oliveira, 2011). É efetuado um procedimento prévio de extração líquido-líquido dos enantiómeros A deteção e quantificação é geralmente feita por um sistema de deteção de absorção molecular de UV/Vis. Tal como em LC, é possível acoplar a CE com um detetor de MS (Allen e Pond, 2014).

#### **IV. Conclusões e perspectivas futuras**

O MPH, um estimulante inespecífico do SNC, constitui a principal terapêutica adjuvante da PHDA, uma doença do neurodesenvolvimento que afeta maioritariamente crianças, mas também adolescentes e adultos. A sua utilização, ainda que em menor grau, também está vinculada à terapêutica da narcolepsia.

A sintomatologia característica da PHDA e narcolepsia, melhora com o MPH sendo que os indivíduos conseguem ter um melhor quotidiano, desempenhando as suas tarefas mais facilmente e de forma mais eficaz.

Nos últimos anos tem se verificado um aumento de casos de PHDA e, conseqüentemente, uma maior utilização de MPH quer em Portugal, quer a nível mundial. A prescrição correta de MPH deve ser feita por um médico de especialidade e deve envolver um diagnóstico que segue uma série de critérios detalhados.

Contudo, dado os seus efeitos psicoestimulantes sobre o SNC, o consumo de MPH tem ultrapassado o uso terapêutico. O aumento do estado de vigília, maiores níveis de concentração e melhores níveis de memória são tudo efeitos pretendidos por indivíduos como estudantes, jogadores e trabalhadores para aumentar o seu rendimento.

Estes casos que remetem ao uso abusivo preocupam os profissionais de saúde dado que o MPH, como qualquer outro fármaco, também tem efeitos adversos, contraindicações e posologia estabelecida devendo ser prescrito por um médico e ter acompanhamento farmacoterapêutico adequado.

A utilização de técnicas analíticas a nível laboratorial são essenciais para o acompanhamento terapêutico. Para determinação e quantificação do MPH e do seu principal metabolito, o ácido ritalínico, são usadas as técnicas de cromatografia gasosa, cromatografia líquida de elevada eficiência e eletroforese capilar. A cromatografia gasosa, técnica mais antiga, foi substituída por técnicas de separação diretas: a cromatografia líquida de elevada eficiência e a eletroforese capilar. A cromatografia

líquida de elevada eficiência é a técnica mais empregue atualmente embora que o uso da eletroforese capilar tem vindo a aumentar devido às melhores vantagens.

## Bibliografia

Abbas, R *et al.* (2016). Single- dose Pharmacokinetic Properties and Relative Bioavailability of a Novel Methylphenidate Extended-release Chewable Tablet Compared with Immediate- release Methylphenidate Chewable Tablet, *Clinical Therapeutics*, v. 38, n. 5, pp. 1151-1157.

Allen, S. e Pond, B. (2014). Chromatographic and electrophoretic strategies for the chiral separation and quantification of d- and l- *threo* methylphenidate in biological matrices, *Biomedical Chromatography*, 28, pp. 1554-156.

APA - American Psychiatric Association. (2013)<sup>a</sup>. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5 [Em linha]. Disponível em <<http://www.psych.uic.edu/docassist/changes-from-dsm-iv-tr--to-dsm-51.pdf>>. [Consultado em 13-11-2016].

APA - American Psychiatric Association (2013)<sup>b</sup>. ADHD : Parents Medication Guide [Em linha]. Disponível em < <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>> [Consultado em 13-11-2016].

APA - American Psychiatric Association (2015). What is ADHD? [Em linha]. Disponível em <<https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>>. [Consultado em 13-11-2016].

Arnaud, P (2015). Le broyage des comprimés, l' ouverture des capsules, quelles responsabilités?.*Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.*, 50, 3, pp. 309-311.

Arnsten, A. e Berridge, C. (2014). Catecholamine influences on prefrontal cortex circuits and function. *Attention -Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children*, p. 161

Barceloux, D. (2012). Methylphenidate In : Barceloux, D. (Ed.) *Medical Toxicology of Drug Abuse : Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*. Wiley.

Black, S. *et al.* (2015). Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Progress in Neurobiology, in press*

Brahmbhatt, *et al.* (2016). Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Adolescence in the Primary Care Setting: A Concise Review. *Journal of Adolescent Health*. 59, pp. 135-143.

Brant, L. e Carvalho, T. (2012) Metilfenidato: medicamento *gadget* da contemporaneidade. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, 16 (42), pp. 623-636.

Busardò, F. *et al.* (2016). From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate. *Current Neurpharmacology*. 14, 17-27.

Caballero, J. *et al.* (2016). Cognitive and Performance Enhancing Medication Use to Improve Performance in Poker. *Journal of Gambling Studies.*, 32,3, pp. 835-845.

Chem1002 (2014). [Em linha]. Disponível em <[https://scilearn.sydney.edu.au/firstyear/exams/chem1002/topic7\\_answers.pdf](https://scilearn.sydney.edu.au/firstyear/exams/chem1002/topic7_answers.pdf)>. [Consultado em 12-10-2016].

Cheng, C. *et al.* (2016). Chemical Leukoderma Associated with Methylphenidate Transdermal System: Data From the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, *The Journal of Pediatrics*, 180, pp. 241-246.

Christian, G. D. (2014). *Analytical Chemistry*. 7<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons.

Costa, G. *et al.* (2016). Investigation of possible teratogenic effects in the offspring of mice exposed to methylphenidate during pregnancy, *Reproductive BioMedicine Online*, 32, pp. 170-177.

Dalsgaard, S. *et al.* (2014). ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood- A naturalistic long-term follow-up study. *Addictive Behaviors*. 39, pp. 325-328

Delgado-Charro, M. e Guy, R. (2014). Effective use of transdermal drug delivery in children, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 73. pp. 63-82.

Dopfner, M. *et al.* (2011). An observational study of once-daily modified-release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety, *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 20. pp. 243-255.

Doernberg, E. e Hollander, E. (2016). Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11, *CNS Spectrums*, 21, 4, pp. 295-299.

Finger, G. *et al.* (2013). Use of methylphenidate among medical students: a systematic review, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59, pp. 285-289.

Franke, A. *et al.* (2012). What Users Think about the Differences between Caffeine and Illicit/Prescription Stimulants for Cognitive Enhancement. *PLoS One*. 7.

Franke, A. *et al.* (2014). Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 264, pp. 83-90.

Frati, P. *et al.* (2015). Smart drugs and Synthetic Androgens for Cognitive and Physical Enhancement: Revolving Doors of Cosmetic Neurology, *Current Neuropharmacology*. 13, pp. 5-11.

Gahr, M. *et al.* (2014). Abuse of Methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions, *Psychiatry Research*, 215, pp. 252-254.

Gamo, N. *et al.* (2010). Methylphenidate and Atomoxetine Enhance Prefrontal Function Through  $\alpha_2$  – Adrenergic and Dopamine D<sub>1</sub> Receptors, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, pp. 1011-1023.

Golmirzaei, J. *et al.* (2015). Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: Effects and Side Effects, *Current Pharmaceutical design*, in press

Guzman, F. (2016) Methylphenidate for ADHD: Mechanism of Action: and Formulations [Em linha]. Disponível em <[http://psychopharmacologyinstitute.com/stimulants/methylphenidate-adhd-mechanism-of-action-and-formulations/#Download\\_this\\_PDF](http://psychopharmacologyinstitute.com/stimulants/methylphenidate-adhd-mechanism-of-action-and-formulations/#Download_this_PDF)>. [Consultado em 20-10-2016].

Heins, M. J. *et al.* (2016). ADHD medication prescription: Effects of child, sibling, parent and general practice characteristics, *Journal of Child health care*, 20, 4, pp. 483-493

Infarmed (2015)<sup>a</sup>. Perturbação de Hiperatividade com défice de atenção (PHDA)-Terapêutica com Metilfenidato [Em linha]. Disponível em <[www.cmgaia.pt/documentos/hiperatividade/01.ppsx](http://www.cmgaia.pt/documentos/hiperatividade/01.ppsx)>. [Consultado em 17-10-2016].

Infarmed (2015)<sup>b</sup>. Medicamentos para a Hiperatividade com Défice de Atenção [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/indicadores>>. [Consultado em 17-10-2016].

Infarmed (2016) Prontuário Terapêutico 2016 [Em linha]. Disponível em <<http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=metilfenidato&rb1=0&x=9&y=12>>. [Consultado em 17-10-2016].

Josefsson, M. e Rydberg, I. (2011). Determination of methylphenidate and ritalinic acid in blood, plasma and oral fluid from adolescents and adults using protein precipitation and liquid chromatography tandem mass spectrometry—A method applied on clinical and forensic investigations, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55, pp. 1050-1059.

Kimko, H. *et al.* (2012). Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 39, 2, pp. 161-176.

Leis, H. J. *et al.* (2011) Quantitative determination of methylphenidate in plasma by gas chromatography negative ion chemical ionisation mass spectrometry using o-(pentafluorobenzoyloxycarbonyl)-benzoyl derivatives). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400, pp. 2663-2670.

Maldonado, R. (2013). Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate, *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 9, pp. 1001-14.

Med Library.org Prescription Medications (2013). Methylphenidate Hydrochloride [Em linha]. Disponível em <<http://medlibrary.org/lib/rx/meds/methylphenidate-hydrochloride-27/>> [Consultado em 18-10-2016].

Melo, J. (2009) *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas- DEF 2009/10*. Rio de Janeiro, Publicações Científicas

Noven Therapeutics LLC. (2016). Daytrana® methylphenidate transdermal system [Em linha]. Disponível em <<http://www.daytrana.com/#gs>>. [Consultado em 17-10-2016].

Oliveira, A. R. M. (2011). Análise enantiosseletiva de fármacos e metabólitos empregando eletroforese capilar, *Scientia Chromatographica*, 3(3), pp. 231-247.

Panenka, W. J. *et al.* (2013). Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings, *Drug and Alcohol Dependence*, 129, pp. 167-179.

Paterson, S. (2012). Determination of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in urine by liquid chromatography / tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*. pp. 20-26.

Patrick, K. *et al.* (2015). Comparative Ethanol-Induced Potentiation of Stimulatory Responses to Dexmethylphenidate versus Methylphenidate, *Journal of clinical psychopharmacology*. 35, 4, pp. 464-467.

Peters, H. T. *et al.* (2016). The pharmacokinetic profile of methylphenidate use in pregnancy: A study in mice, *Neurotoxicology and Teratology*, 54, pp. 1-4.

Programa Harvard Medical School Portugal (2011). O que é a narcolepsia? [Em linha]. Disponível em <<https://hmsportugal.wordpress.com/2011/03/18/o-que-e-narcolepsia/>> [Consultado em 20-11-2016].

Prontuário Terapêutico on-line (2016). 2. Sistema Nervoso Central/ 2.8. Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central/ Metilfenidato [Em linha]. Disponível em <<http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=metilfenidato&rb1=0&x=6&y=6>>. [Consultado em 30-11-2016].

PubChem- Methylphenidate. [Em linha]. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methylphenidate>> [Consultado em 21-11-2016].

Rang, H. *et al.* (2015). CNS Stimulants and Psychomimetic Drugs. In: Rang, H. *et al* (Ed.). *Rang and Dale's Pharmacology*. 8ª edição. Elsevier Health. pp. 591-592.

Seçilir, A. *et al.* (2013). Determination of methylphenidate in plasma and saliva by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, pp. 22-28.

Smith, G. (2012). Medicines that make you smarter. Is harder, stronger, faster really better? [Em linha]. Disponível em <<http://www.thenakedscientists.com/HTML/articles/article/medicines-that-make-you-smarter/2016>>. [Consultado em 02-10-2016].

- Smith, L. *et al.* (2015). Role of the D3 dopamine receptor in nicotine sensitization. *Behavioural Brain Research*, 289. pp. 92-104.
- Solhi, H. *et al.* (2014). Methylphenidate vs. Risperidone in treatment of methamphetamine dependence: A clinical trial, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22. pp. 191-194.
- Sousa, P. *et al.* (2015). Ritalina. [Em linha]. Disponível em < <http://sofiasoso251.wixsite.com/ffup-ritalina> > [Consultado em 10-10-2016].
- Spencer, R. *et al.* (2012). Psychostimulants Act within the Prefrontal Cortex to Improve Cognitive Function, *Biological Psychiatry*, 72, pp. 221-227.
- Stevens, J. *et al.* (2015). The Use of Transdermal Therapeutic Systems in Psychiatric Care: A Primer on Patches, *Psychosomatics*, 56, n. 5, pp. 423- 444.
- Thomas R. *et al.* (2015). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), pp. 1-8.
- Thorpy, M. *et al.* (2013). Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Medicine*, 14, pp. 367- 376.
- Thorpy, M. e Dauvilliers, Y. (2015). Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy, *Sleep Medicine*, 16, 1, pp. 9-18.
- Valle, I. (2012). Estudo Geral [Em linha]. Disponível em < <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/25181/1/Tese%20Isabel%20Valle.pdf> > [Consultado em 18-11-2016].
- VanDenBerg, C. (2016). Stimulants and Other Non-stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder In: Jann, M. *et al.* (2016). (Ed.). *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological agents*.
- Wedge, M. (2015). *A Disease Called Childhood: Why ADHD became an American Epidemic*. USA. Avery Publishing Group Inc.
- Wheeler, T. *et al.* (2013). Low-dose adolescent nicotine and methylphenidate have addictive effects on adult behavior and neurochemistry. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 103. pp. 723-734.
- Wigal, S. *et al.* (2011). Pharmacokinetics and Therapeutic Effect of OROS® Methylphenidate Under Different Breakfast Conditions in Children with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 21. 3. pp. 255-263. Wikimedia commons- Methylphenidate- stereoisomers 2D skeletal.png [Em linha]. Disponível em < [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Methylphenidate-stereoisomers\\_2D-skeletal.png](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Methylphenidate-stereoisomers_2D-skeletal.png) > [Consultado em 21-11-2016].
- Willcut, E. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 9. pp. 490-499.

Yang, X. *et al.* (2014). Development of a Physiologically Based Model to Describe the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Juvenile and Adult Humans and Nonhuman Primates, *PLoS ONE* 9 (9)

Yang, X. *et al.* (2016). Application of Physiologically Based Absorption Modeling to Characterize the Pharmacokinetic Profiles of Oral Extended Release Methylphenidate Products in Adult, *PLoS ONE* 11 (10)

Zhang, L. *et al.* (2012). ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder, *Nucleic Acids Research*, 40, pp. 1003-1009.

Zhu, H. *et al.* (2011). Enantiospecific determination of DL-methylphenidate and DL-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography -tandem mass spectrometry: Application to human ethanol interactions, *Journal of Chromatography B*, 879, pp. 783-788.