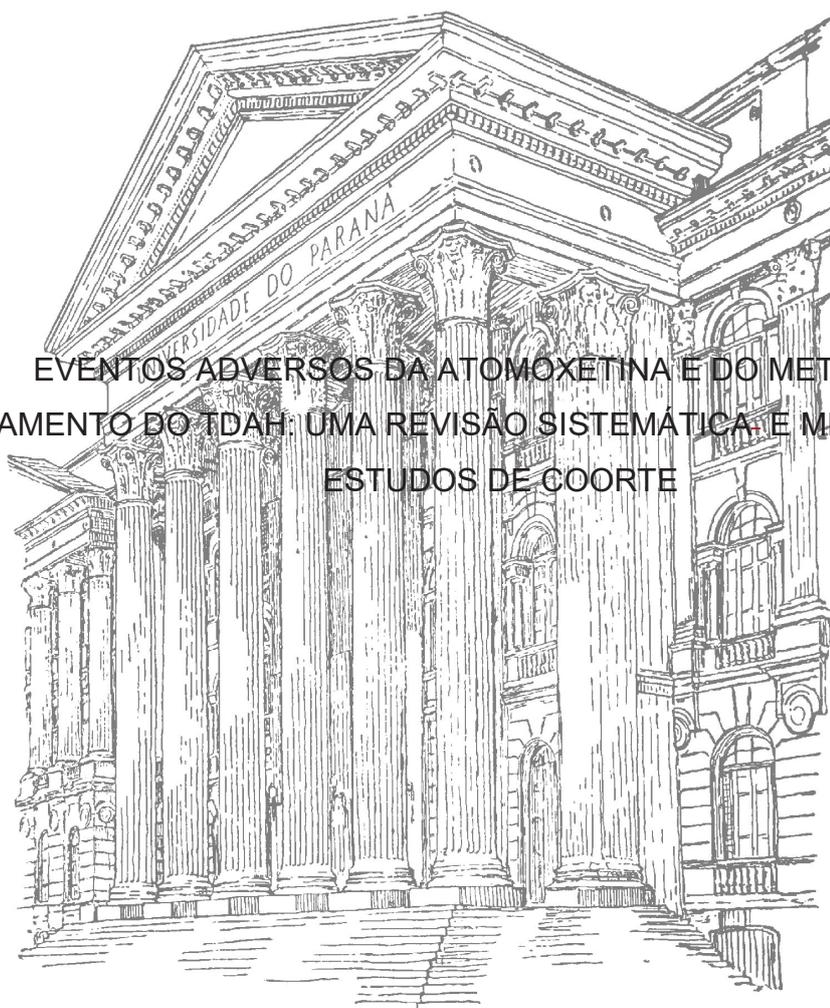


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HARLI PASQUINI NETTO

EVENTOS ADVERSOS DA ATOMOXETINA E DO METILFENIDATO NO  
TRATAMENTO DO TDAH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE  
ESTUDOS DE COORTE



CURITIBA

2018

HARLI PASQUINI NETTO

EVENTOS ADVERSOS DA ATOMOXETINA E DO METILFENIDATO NO  
TRATAMENTO DO TDAH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE  
ESTUDOS DE COORTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Astrid Wiens Souza

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Luana Lenzi

CURITIBA

2018

Pasquini Netto, Harli

Eventos adversos da atomoxetina e do metilfenidato no tratamento do TDAH: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte / Harli Pasquini Netto – Curitiba, 2018.

51 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

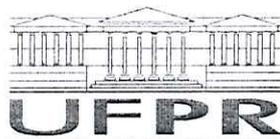
Coorientadora: Professora Dra. Luana Lenzi

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. TDAH. 2. Metilfenidato. 3. Cloridrato de atomoxetina. 4. Revisão sistemática. I. Souza, Astrid Wiens. II. Lenzi, Luana. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **HARLI PASQUINI NETTO** intitulada: **EVENTOS ADVERSOS DA ATOMOXETINA E DO METILFENIDATO NO TRATAMENTO DO TDAH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 20 de Fevereiro de 2018.

ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UFPR)

ROSIANE GUETTER MELLO ZIBETTI

Avaliador Externo (FPP)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por mais uma oportunidade.

Aos meus familiares, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos da PIB e Jesus na UFPR, por me apoiarem nas lutas.

Aos meus amigos da UFPR (Alethéia, Mariana, Jennifer, Ana Karla, Yursa, Andressa, Suzana e Filipe), pelo momentos juntos e companheirismo.

Aos meus amigos e companheiros do GEATS (Vinícius, Vanessa, Helena, Fernanda, Letícia, Laiza, Yohanna, Mayra, Karina, Bruna, Antônio e Aline), pela paciência, dedicação em me ensinar e ajudar no projeto e pela amizade.

À Suzane Virtuoso, por me inspirar ao tema e pela sua disposição a me ajudar e pela amizade.

À Ariane Araújo, por sua total dedicação em me auxiliar a desenvolver o projeto das notificações espontâneas e pela amizade.

Aos professores Dr. Roberto Pontarolo, Dr. Fernando F. Llimos, Dra. Astrid Wiens e Dra. Luana Lenzi, por suas orientações, dedicação a me instruir e por serem professores exemplares.

À CAPES, pela bolsa-auxílio.

Ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do setor da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio recebido.

“Quando abro a porta de uma nova  
descoberta já encontro Deus lá dentro”

**Albert Einstein**

## RESUMO

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é uma desordem crônica do neurodesenvolvimento, caracterizada por apresentar níveis prejudiciais de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, com uma prevalência mundial de 3,4% a 7,2%. Apesar de estudos afirmarem que há uma boa tolerabilidade no uso desses medicamentos, agências internacionais de Saúde, como o Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) recomendam a contínua investigação e alerta de eventos adversos sérios. O objetivo desse estudo foi reunir evidências de estudos de coortes comparativas a respeito da segurança a longo prazo do metilfenidato e da atomoxetina em pacientes com TDAH. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análises. As buscas foram realizadas em bases de dados eletrônicas, como PubMed, SCOPUS, Web of Science e PsychoINFO. Coortes comparativas que avaliaram a segurança do metilfenidato ou atomoxetina foram incluídas. Treze estudos foram incluídos na análise, nos quais não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a segurança da atomoxetina, formulações de metilfenidato e não tratamento. Contudo, foram encontrados eventos adversos que não haviam sido reportados em banco de dados de relevância clínica, como bradicardia. Em conclusão, estudos observacionais de coorte são altamente relevantes para prover evidência complementar à literatura. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais com melhores desenhos metodológicos para avaliar a segurança da farmacoterapia do TDAH.

Palavra-chaves: TDAH. Segurança. Revisão sistemática.

## **ABSTRACT**

Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental chronic disorder characterized by harmful levels of inattention and/or hyperactivity/impulsivity, with worldwide prevalence of 3.4%. Although studies indicate that there is good tolerability in the use of these drugs, international health agencies such as the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) recommend the continued investigation and warning of serious adverse events. The objective of this study was to gather evidence from comparative observational cohort studies on the long-term safety of methylphenidate and atomoxetine in ADHD patients. We performed a Systematic Review and meta-analysis, with searches performed in electronic databases PubMed, SCOPUS, Web of Science and PsychoINFO. Comparative cohorts which evaluated safety of methylphenidate or atomoxetine were included. Thirteen cohorts were included in the analysis. We did not observe statistical differences for safety of atomoxetine, methylphenidate formulations and non-treatment, but we found adverse events that are not reported in a database of medical relevance, as bradycardia. In conclusion, observational cohorts are helpful to provide further safety evidence on literature. However, it needs better designed and reported RCTs and observational studies to evaluate the safety of ADHD pharmacotherapies.

Key-words: ADHD. Safety. Systematic review.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FÓRMULA ESTRUTURAL DA MOLÉCULA DE METILFENIDATO.....	9
FIGURA 2. REPRESENTAÇÃO DO MECANISMO DE AÇÃO DOS ESTIMULANTES CEREBRAIS UTILIZANDO COMO EXEMPLO O METILFENIDATO .....	10
FIGURA 3. ESTRUTURA DA MOLÉCULA DA ATOMOXETINA.....	11
FIGURA 4. O PROCESSO COMUM PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	18
FIGURA 5. FLUXOGRAMA DOS DO RESULTADO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	23
FIGURA 6. SEGURANÇA DO METILFENIDATO VERSUS ATOMOXETINA.....	28
FIGURA 7. SEGURANÇA DO METILFENIDATO IR VERSUS METILFENIDATO OROS.....	29
FIGURA 8. SEGURANÇA DO METILFENIDATO VERSUS PLACEBO.....	30

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. EVENTOS ADVERSOS DA STRATTERA® (ATOMOXETINA) E DA RITALINA®/RITALINA® LA (METILFENIDATO), REPORTADOS NAS SUAS RESPECTIVAS BULAS.....24

TABELA 2. EVENTOS ADVERSOS, DA ATOMOXETINA, OBTIDOS POR NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS PÓS-MARKETING (DURANTE O PERÍODO DE APROVAÇÃO DOS MEDICAMENTOS), DISPONÍVEIS NA BULA. ....27

## LISTA DE SIGLAS

AC	-	Apresentação Combinada
ADHD	-	Attention Deficit and Hyperactivity Disorders
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATX	-	Atomoxetina
bpm	-	Batimentos por minuto
CD	-	Desordem de conduta
CID	-	Código Internacional de Doenças
DAST	-	Drug Abuse Screening Test
DSM	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EA	-	Evento adverso
ECG	-	Eletrocardiograma
EI	-	Efeito indesejável
ECR	-	Ensaio Clínico Randomizado
FDA	-	Food and Drug Administration
I <sup>2</sup>	-	Heterogeneidade
IV	-	Modelo inverso da variância
LA	-	Long-acting
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
MPH	-	Metilfenidato
MS	-	Ministério da Saúde
NICE	-	National Institute for Health and Care Excellence
ODD	-	Transtorno opositivo desafiador
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
OROS	-	Osmotic Controlled-release Oral Delivery System
SNC	-	Sistema Nervoso Central
RAM	-	Reação adversa ao medicamento
TDAH	-	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOD	-	A Transtorno Opositivo Desafiador

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>3</b>
2.1	TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE.....	3
2.1.1	Prevalência Mundial e Brasileira .....	4
2.1.2	Etiologia.....	4
2.1.3	Diagnóstico.....	5
2.1.4	Comorbidades .....	6
2.1.5	Tratamento do TDAH.....	6
2.1.6	Tratamento Farmacológico.....	7
2.1.6.1	Metilfenidato.....	9
2.1.6.2	Atomoxetina.....	10
2.1.7	Tratamento Não Farmacológico .....	11
2.1.8	Eventos Adversos.....	11
2.1.9	Estudos Observacionais de Coorte .....	15
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
4.1	REVISÃO SISTEMÁTICA .....	18
4.2	ESTRATÉGIAS DE BUSCA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS ..	18
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	20
4.4	META-ANÁLISES E ANÁLISES ADICIONAIS .....	20
4.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	21
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
5.1	ESTUDOS INCLUÍDOS .....	22

5.2	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	26
5.3	SÍNTESE DOS DADOS .....	27
5.4	EVENTOS ADVERSOS NÃO ANALISADOS NAS META-ANÁLISES .....	30
5.5	EVENTOS ADVERSOS DE ESTUDOS DE LONGO PRAZO .....	31
5.5.1	Comparação Dos Eventos Adversos Da Revisão Sistemática Com A Literatura Clínica.....	31
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, estudos apontam que a prevalência mundial do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) afeta entre 3,4% (POLANCZYK et al., 2007, 2015) a 7,2% de crianças e adolescentes (THOMAS et al., 2015). O TDAH é mais frequente em meninos do que meninas, com uma proporção de 2:1 em crianças e 1,6:1 nos adultos (ABDA, 2015).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (DSM-5), o TDAH se manifesta como um transtorno do neurodesenvolvimento, definido por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade, presentes em diferentes nichos, como em casa, na escola, no trabalho, entre outros. Inicia precocemente gerando dificuldades no processo de desenvolvimento nas fases infanto-juvenil e da vida adulta (APA, 2013).

Não há ainda completo entendimento da etiologia do TDAH. Sabe-se que é um transtorno heterogêneo e que se desenvolve a partir de uma interação entre fatores ambientais e genéticos. Crianças de pais com TDAH têm de duas a oito vezes mais risco de serem portadores do transtorno do que a população em geral (GENRO et al., 2012; MALIN; TILL, 2015).

O diagnóstico do TDAH é realizado por um médico especialista, neurologista ou psiquiatra, sem auxílio de marcadores bioquímicos ou fisiológicos, sendo primordialmente baseado na avaliação de sintomas classificados pelo DSM-5 nos critérios do grupo desatenção e do grupo hiperatividade/impulsividade (APA, 2013).

O tratamento farmacológico do TDAH tem como sua primeira escolha a classe dos estimulantes do sistema nervoso central e, dentre essa classe, o metilfenidato é o mais utilizado. Já a atomoxetina, um não estimulante, é a primeira escolha para o tratamento de TDAH em indivíduos com determinadas comorbidades, como a ansiedade (BRIARS; TODD, 2016; PLISZKA, 2007). Por sua relevância, ambos medicamentos foram escolhidos como objeto de estudo.

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados “*head-to-head*”, na qual crianças e adolescentes com TDAH foram estudados (VIRTUOSO, 2016), foram incluídos e avaliados 46 estudos, os quais relataram eventos adversos como: insônia, irritabilidade, dor abdominal, dor de cabeça, náusea, diminuição do apetite, para o metilfenidato; e fadiga, tosse, sonolência, vômito, dor de cabeça, irritabilidade,

dor abdominal, para a atomoxetina. Os estudos incluídos na revisão sistemática foram realizados com duração entre 3 dias (OVERTOOM et al., 2003) e 2 anos (NAIR; MAHADEVAN, 2009). Em virtude do significativo aumento de informações publicadas na área da Saúde, há necessidade da síntese dessas informações, através de instrumentos que possibilitem o acesso a esses instrumentos por gestores (CORDEIRO et al., 2007). Assim, a Medicina Baseada em Evidências é sujeita à análise crítica e uso racional dessa informação científica com o intuito de melhorar a qualidade dos serviços de saúde (LOPES, 2000).

Com o intuito de avaliar desfechos clínicos como segurança e eficácia de medicamentos, pesquisadores realizam revisões sistemáticas da literatura médica, as quais podem ser acompanhadas de meta-análises. Estas, por sua vez, correspondem à análise estatística dos dados obtidos a partir da revisão sistemática, sendo conduzidas com auxílio de *softwares* específicos. Além disso, a meta-análise aumenta o nível de evidência da revisão sistemática (ATALLAH; CASTRO, 1997)

Apesar de estudos afirmarem que há uma boa tolerabilidade no uso desses medicamentos (CORTESE et al., 2013), agências internacionais de Saúde, como o Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) recomendam a contínua investigação e alerta de eventos adversos sérios (BARRY; MARTIN; BUSCH, 2012; EUROPEAN UNION, 2009; SILVER SPRING, 2007). Estudos do tipo observacionais, tais como coortes e avaliação de notificações espontâneas, são os mais apropriados para avaliar, continuamente, desfechos raros ou decorrentes do uso prolongado dessas substâncias (LIGTHELM et al., 2007).

O desconhecimento sobre os eventos adversos do tratamento crônico com a atomoxetina e/ou com o metilfenidato, além da discrepância a respeito dos eventos adversos classificados como sérios, como cardíacos (SHIN et al., 2016) e neurológicos (SNELL; BAKSHI, 2015), e também a limitação temporal do acompanhamento dos ensaios clínicos, são fatores que ressaltam a importância da busca de relato desses efeitos em estudos observacionais e agrupamento dessas informações.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Nas últimas décadas, o conceito de transtorno sofreu significativas mudanças. Etiologicamente, o transtorno tem natureza biológica, mas com manifestações provenientes de distúrbios cerebrais, diferentemente dos estados secundários de natureza psicológica (CAMPOS; DE OLIVEIRA CAMPOS; SANCHES, 2010; DE; SANTOS, 2010).

Os transtornos se diferenciam em suas características e compõem um sistema descritivo que prognostica a conduta individual, considerando uma estrutura específica da personalidade e os modos característicos de ação e reação à determinadas situações (COUREL, 2012).

O TDAH é o retrato de um distúrbio de função executiva, ou seja, das capacidades cognitivas que resultam em atenção, concentração, capacidade de abstração, planejamento, direção à metas, autocontrole e memória operacional. Estas habilidades estão diretamente relacionadas ao córtex pré-frontal cerebral (DIAS, N.M.; MENEZES, A.; SEABRA, 2010; HAMDAN; PEREIRA, 2009).

Segundo o DSM-5, o TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento que causa níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade, características estas que devem ser observadas em diferentes nichos, como em casa, na escola, etc. A desatenção pode ser vista como dificuldade de concentração/atenção em atividades escolares, brincadeiras (dentro ou fora da escola), bagunça (desorganização), desatenção no trabalho ou no trânsito, esquecimento de atividades da rotina diária, entre outros. A hiperatividade/impulsividade tem como exemplos o constante movimento (ou “inquietação”) das pernas e a incapacidade de realizar atividades que necessitem de silêncio por um período. O TDAH, apesar de normalmente ser diagnosticado na infância pode perpetuar até a vida adulta, ocasionando dificuldades no desenvolvimento dos indivíduos, nessas fases (APA, 2013; COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT; SUBCOMITTEE ON ADHD, 2000; NICE, 2013).

### 2.1.1. Prevalência Mundial E Brasileira

Atualmente, a prevalência mundial aponta que o TDAH afeta entre 3,4% (POLANCZYK et al., 2015) a 7,2% das crianças e dos adolescentes (THOMAS et al., 2015). Polanczyk et al. (2014) concluiu que, nas últimas décadas, houve um aumento nas taxas de diagnóstico, mas não um aumento da prevalência da doença. Tal fato é um indício da melhora da prática clínica e do acesso aos medicamentos.

No Brasil, apesar de a prevalência do TDAH variar entre 0,9% e 26,8% em crianças e adolescentes (ANVISA, 2012), cerca de 95% desses indivíduos não recebem qualquer tipo de tratamento (POLANCZYK; JENSEN, 2008).

Mundialmente, quando comparamos os sexos, no Brasil e na Argentina o grupo com maior frequência de TDAH são os meninos, em uma proporção de 2:1 em relação às meninas. Nestas, por sua vez, a desatenção é mais sobrelevada (ABDA, 2015); e entre homens e mulheres adultos a proporção observada é de 1,6:1 (ABDA, 2015).

### 2.1.2. Etiologia

A etiologia do TDAH não está completamente elucidada, mas sabe-se que é um transtorno heterogêneo que progride de uma interação entre fatores genético-ambientais. Pais com TDAH têm de duas a oito vezes mais risco de gerarem filhos portadores dessa doença comparado à população em geral (GENRO et al., 2012; MALIN; TILL, 2015).

A Associação Americana de Psiquiatria divide os fatores de risco nos seguintes grupos (APA, 2013):

- Fatores ambientais: o ato de fumar ou a ingestão de álcool no período gestacional; negligência, abuso infantil; baixo peso no nascimento (menor que 1,5 kg); exposição a agentes tóxicos, como o chumbo; e infecções.

- Fatores fisiológicos e genéticos: parentesco de primeiro grau; alguns genes específicos estão correlacionados com o TDAH. Dificuldades audiovisuais, alterações metabólicas, distúrbios do sono e epilepsia podem influenciar na expressão da sintomatologia do TDAH, entre outros.

- Modificadores de curso: apesar do entrosamento familiar na primeira infância (até seis anos de vida) e alguns fatores genéticos não serem os causadores do TDAH, podem influenciar no surgimento de problemas de conduta, durante o desenvolvimento infanto-juvenil.

### 2.1.3. Diagnóstico

Atualmente, não existem métodos de diagnóstico com auxílio de marcadores bioquímicos. Portanto, o TDAH é evidenciado através da sua sintomatologia, ou seja, história clínica, e então classificado nos critérios do grupo desatenção e do grupo hiperatividade/impulsividade, conforme classificações do DSM-5. Para estabelecer o diagnóstico, os sintomas, além de apresentarem níveis prejudiciais, devem perdurar por ao menos seis meses, em diferentes ambientes sociais. Para a Apresentação Combinada (AC), os critérios de desatenção e os de hiperatividade-impulsividade devem coexistir há pelo menos seis meses (APA, 2013).

As divergências nos critérios diagnósticos entre o DSM (principalmente as versões IV e 5) e o CID-10 são apontadas por alguns autores como uma das causas do aumento da incidência de diagnósticos de TDAH (BRATS, 2014; CHARACH et al., 2011; THOMAS et al., 2015).

A investigação acurada da história clínica do paciente é recomendada por vários *guidelines*. O processo de investigação pode ser auxiliado por entrevistas, testes, algoritmos, escalas, entre outros. A avaliação tem como objetivo principal o diagnóstico, mas também tem a intenção de analisar as condições psico-sociais, acadêmicas e familiares, com planejamento de um plano de intervenção (APA, 2013; CADDRA, 2011; NICE, 2013).

#### 2.1.4. Comorbidades

Durante o processo de diagnóstico, muitas comorbidades podem ser evidenciadas. Cerca de 50% dos casos diagnosticados com TDAH apresentam comorbidades. Essa elevada incidência gera um risco para o diagnóstico diferencial e, conseqüentemente, para o tratamento da doença (MATTOS, 2010). Algumas das comorbidades mais incidentes no TDAH são: transtorno da ansiedade (25%), depressão (15-20%) e transtornos da aprendizagem (10-25%) (ROHDE; BARBOSA, 2000).

Outras comorbidades também podem ocorrer no paciente com TDAH apresentação combinada, como exemplos: transtorno opositivo desafiador (TOD), com frequência de 50% dos casos, e desordem de conduta (CD), perfazendo aproximadamente 25% dos casos. Em se tratando de pacientes com TDAH apresentação desatenta, 25% apresentam TOD. A maior parte das crianças com Transtorno da Regulação do Humor e do Comportamento (*Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) também preenche os critérios do TDAH, dificultando o diagnóstico. Adicionalmente, outras comorbidades podem aparecer, dentre elas: abuso de substâncias, Transtorno Obsessivo Compulsivo, tiques e desordem do aprendizado (APA, 2013).

#### 2.1.5. Tratamento do TDAH

O tratamento do TDAH envolve medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Em geral, são utilizados em conjunto medicamentos e ações psicossociais, que têm como objetivo controlar sintomas e atenuar o sofrimento causado por esses, otimizar relacionamentos interpessoais e oferecer maior qualidade de vida ao paciente (BARKLEY, 2008).

Uma revisão sistemática dos *guidelines* de tratamento do TDAH concluiu que existe consenso na indicação de intervenção junto à família, mas o mesmo não foi visto para a intervenção psicossocial que, apesar disso, ainda é muito utilizada por motivos como a satisfação dos pacientes (SEIXAS; WEISS; MÜLLER, 2012).

O tratamento do TDAH é multiprofissional, ou seja, o médico deve tratar o paciente juntamente com outros profissionais da saúde habilitados

(psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, entre outros), com a família e, se possível, com os profissionais responsáveis pelo ensino do paciente (em caso de crianças e adolescentes). Os profissionais da Saúde devem prover a Educação em Saúde, ou seja, ofertar informações, podendo ser por meio de panfletos, vídeos educativos, e até mesmo verbalmente. Essa Educação em Saúde tem como intuito esclarecer o modo de uso dos medicamentos, o objetivo da terapia, o monitoramento da eficácia, instigar a observação do aparecimento e o relato de eventos adversos, entre outras dúvidas que possam aparecer (OSCAR; BUKSTEIN, 2008; WIESEGGER et al., 2007).

#### 2.1.6. Tratamento Farmacológico

Para o tratamento de casos em que o paciente com TDAH apresenta sintomas leves, o *guideline* NICE recomenda terapias psicossocio-educacionais do paciente e também dos seus familiares. Mas quando os sintomas graves ocorrerem, o tratamento medicamentoso deve ser inserido (NICE, 2013). Nesse caso, os medicamentos de primeira escolha são os estimulantes do SNC, dentre eles o metilfenidato e os sais mistos de anfetamina, que têm um tempo de resposta terapêutica mais curto em comparação ao não estimulante mais utilizado, representado pela atomoxetina (FARAONE; BUITELAAR, 2010; SEIXAS; WEISS; MÜLLER, 2012). Essa resposta terapêutica nada mais é que o controle ou desaparecimento de sinais, sintomas e outras queixas relacionadas ao TDAH (SEIXAS; WEISS; MÜLLER, 2012).

O tratamento medicamentoso deve ser prescrito por um médico, tanto para os estimulantes, como para o não estimulantes do SNC (FARAONE; BUITELAAR, 2010). Há relatos na literatura sobre o uso de outros fármacos para o tratamento do TDAH, como a buspirona (DAVARI-ASHTIANI et al., 2010; MOHAMMADI et al., 2004), selegilina (AKHONDZADEH et al., 2003; MOHAMMADI et al., 2004), clonidina, entre outros. Apesar dessa ampla disponibilidade de medicamentos, o tratamento do TDAH é complexo e relativamente oneroso (DOSHI et al., 2012; TELFORD et al., 2013).

Quando comparadas entre si, as diversas formulações dos medicamentos para o TDAH não apresentam diferença na eficácia do tratamento. Sendo assim, os medicamentos com formas farmacêuticas de liberação modificada são considerados, na prática, opções que facilitam a adesão ao tratamento, assim como propiciam um melhor perfil de segurança, por diminuírem o número de administrações diárias, assim

como a proposta da ocorrência de uma menor taxa de incidência de eventos adversos (LOUZÃ; MATTOS, 2007).

A interrupção do tratamento pode ser feita 12 meses após o desaparecimento dos sintomas, ou caso haja melhora significativa dos mesmos. Após essa suspensão, um monitoramento deve ser feito pelo familiares e equipe multiprofissional, avaliando o comportamento do paciente nas suas atividades escolares ou profissionais, em casa, e em outros ambientes (APA, 2013; ROHDE; BARBOSA, 2000).

Antes de iniciar o tratamento, o médico deve avaliar o histórico familiar, exames físicos e sinais vitais, pois problemas cardíacos e a presença de algumas comorbidades possuem alto peso na escolha da terapia mais adequada, devido aos eventos adversos que cada medicamento ocasiona e a sua influência no paciente (CADDRA, 2011; NICE, 2013; PERRY et al., 2011). Os estimulantes estão relacionados com o aumento de visitas aos serviços de atendimento médico em decorrência dos eventos cardíacos, por exemplo (WINTERSTEIN et al., 2007).

O TDAH pode implicar em limitações funcionais significativas ao paciente e desencadear condutas prejudiciais como abuso de drogas ilícitas e comportamentos sexuais de risco. Portanto, é fundamental o tratamento do paciente que apresenta o transtorno, bem como a realização de adequações do Estado e da sociedade (DIAS et al., 2013).

A taxa de adesão ao tratamento do TDAH aproximadamente 60%, sendo uma das causas de falha terapêutica. A adesão é afetada tanto pelos eventos adversos aos medicamentos como também pelo uso posológico incorreto, que leva o paciente a interromper o tratamento por não observar melhora nos sintomas (CADDRA, 2011).

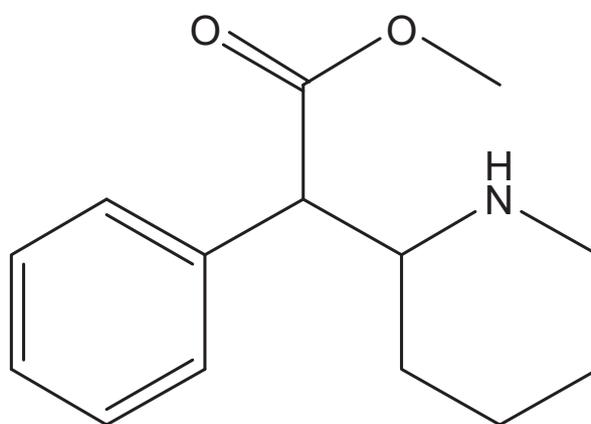
No Brasil, os medicamentos prescritos para tratar o TDAH são: metilfenidato e lisdexanfetamina (estimulantes), atomoxetina (não-estimulante), antidepressivos como a imipramina, a nortriptilina, a bupropiona, o modafinil e a clonidina, entre outros. A atomoxetina não é comercializada, mas obtida por importação segundo a Lista A3 da Portaria SVS/MS nº. 344/1998) (ABDA, 2015).

### 2.1.6.1. Metilfenidato

A liberação para a comercialização do metilfenidato (MPH) no Brasil ocorreu em 1998 (ANVISA, 2012), tendo o medicamento os seguintes nomes comerciais: Ritalina<sup>®</sup>, disponível em comprimido nas doses de 10mg (ação rápida) e de 10, 20, 30 e 40mg LA (liberação modificada); e Concerta<sup>®</sup>, disponível em doses de 18, 36 e 54 mg em comprimidos com liberação prolongada (JANSSEN, [s.d.]; NOVARTIS, 2013).

Nas FIGURAS 1 e 2 estão ilustrados, respectivamente, a estrutura molecular e o mecanismo de ação do metilfenidato (e outros estimulantes). Esse medicamento é um derivado da piperidina e está estruturalmente relacionado com a anfetamina.

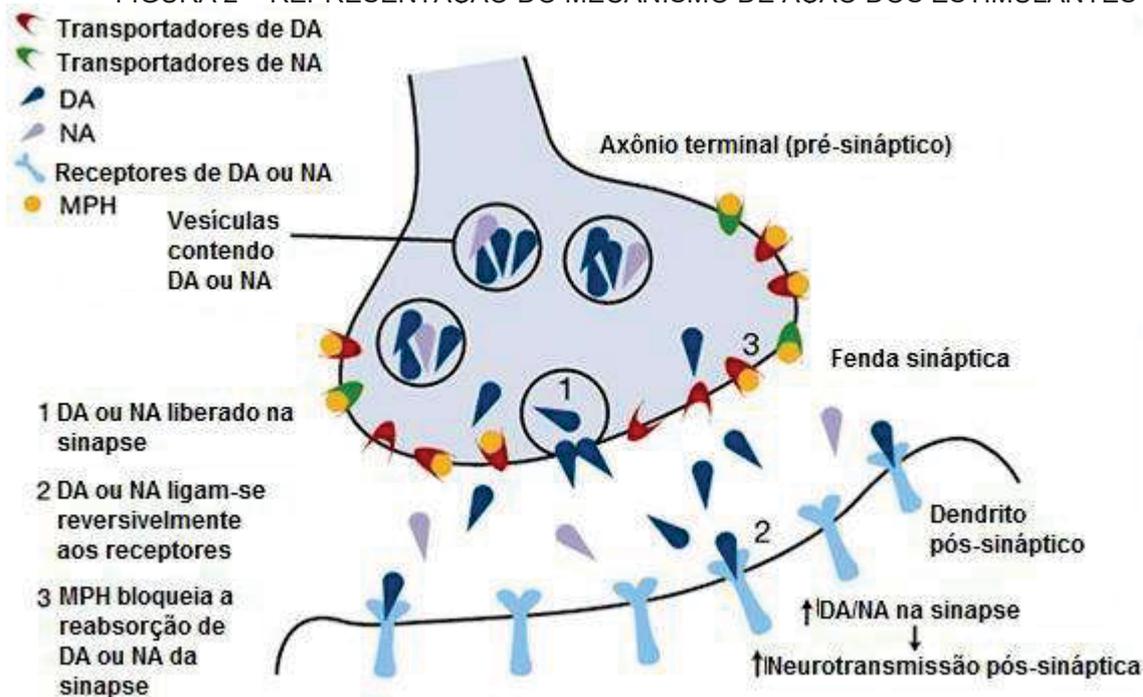
FIGURA 1 - FÓRMULA ESTRUTURAL DA MOLÉCULA DE METILFENIDATO.



FONTE: O autor (2017).

O perfil de eficácia e dos eventos adversos é similar aos efeitos produzidos pelos estimulantes. Porém, seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Sabe-se que este envolve o aumento de dopamina e norepinefrina na fenda sináptica, por meio da inibição da recaptção desses neurotransmissores, acarretando efeito excitatório do SNC (BRATS, 2014). Solanto, Arnsten e Castellanos (2001) reportam que o metilfenidato e as anfetaminas possuem uma insignificante diferença nos seus mecanismos de ação.

FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO DO MECANISMO DE AÇÃO DOS ESTIMULANTES

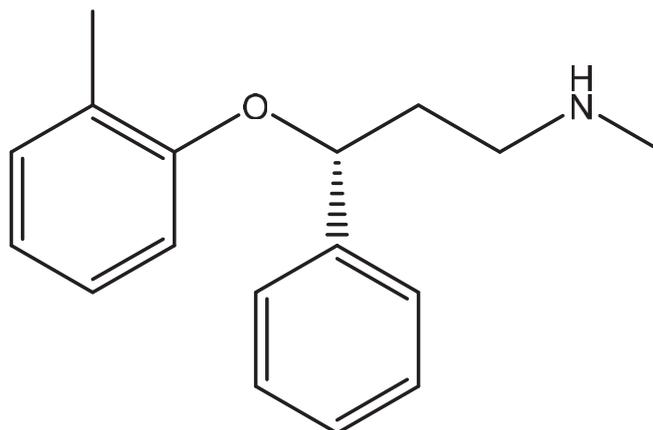


LEGENDA: DA = dopamina. NA = noradrenalina. MPH = metilfenidato. FONTE: ADHD Institute (2015) Disponível em: <http://www.adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mechanism-of-action/stimulants>. Acessado em 12/06/2016.

#### 2.1.6.2. Atomoxetina

A atomoxetina (ATX), a qual se apresenta sob o medicamento de referência STRATTERA® (ELI LILLY, 2002), é um não estimulante do SNC utilizado para o tratamento do TDAH. Sua utilização iniciou em 2002, nos Estados Unidos da América. Este medicamento também atua nas sinapses (SNC), e o seu mecanismo de ação é através da inibição seletiva da recaptura da noradrenalina pelo neurônio pré-sináptico, permitindo um maior tempo de permanência na fenda sináptica (HAMMERNESS et al., 2009).

FIGURA 3 - ESTRUTURA DA MOLÉCULA DA ATOMOXETINA.



FONTE: O autor (2017).

A eficácia e aceitabilidade da atomoxetina no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes quando comparada ao metilfenidato foi superior, exceto quando comparada ao OROS-metilfenidato (*Osmotic Controlled-release Oral System*), que apresentou-se mais eficaz que a atomoxetina (HANWELLA; SENANAYAKE; DE SILVA, 2011).

#### 2.1.7. Tratamento Não Farmacológico

Atualmente, há vários tratamentos não farmacológicos que mostram efeitos significativos na redução de sintomas do TDAH quando analisados apenas ensaios clínicos controlados duplo-cegos, dentre eles a suplementação com ácidos graxos na dieta. Há também tratamentos derivados das intervenções psicológicas, que demonstraram um efeito significativo. Entretanto, para ambos ainda há a necessidade de mais estudos, especialmente do tipo observacionais, que avaliem a efetividade dessas abordagens terapêuticas (MURRAY et al., 2013).

#### 2.1.8. Eventos Adversos

Para entender sobre efeitos adversos, primeiramente deve-se ter em mente o conceito básico de “evento indesejável” (EI). EI consiste em todos os eventos negativos que ocorrem em paralelo ou no decorrer do tratamento. Através deste raciocínio, Reação Adversa ao Tratamento foi definida como qualquer EI que é provavelmente causado pelo uso correto do tratamento (LINDEN, 2013).

O efeito adverso, também popularmente conhecido como “efeito colateral” e “reação adversa”, foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “uma resposta à droga, a qual é nociva, não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas em humanos com propósito de profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença, ou para modificação da função fisiológica”. Em 2009, “reação adversa” ou “evento adverso” (EA) foi conceituado como “um dano inesperado resultante de uma ação justificada onde o processo foi corretamente seguido no contexto em que o evento ocorreu” (RUNCIMAN et al., 2009). Com finalidade de padronização, neste estudo foi adotado o termo “eventos adversos”.

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados “*head-to-head*” (VIRTUOSO, 2016), foram incluídos e avaliados 46 estudos, os quais relataram para o metilfenidato eventos adversos como: insônia, irritabilidade, dor abdominal, dor de cabeça, náusea e diminuição do apetite. Para a atomoxetina os eventos adversos relatados foram: fadiga, tosse, sonolência, vômito, dor de cabeça, irritabilidade e dor abdominal. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram realizados com duração entre 3 dias (OVERTOOM et al., 2003) e 2 anos (NAIR; MAHADEVAN, 2009).

Os dados sobre os eventos adversos disponíveis na bula da STRATTERA® (ELI LILLY, 2002) e RITALINA®/RITALINA® LA (NOVARTIS, 2013) estão sumarizadas no QUADRO 1. Esses resultados mostram a observação de eventos adversos leves e moderados.

QUADRO 1 - EVENTOS ADVERSOS DA STRATTERA® (ATOMOXETINA) E DA RITALINA®/RITALINA® LA (METILFENIDATO), REPORTADOS NAS SUAS RESPECTIVAS BULAS.

Medicamento	População	Eventos adversos
STRATTERA (ATX)	Crianças e adolescentes	<p>Náusea, vômito, fadiga, diminuição do apetite, dor abdominal e sonolência;</p> <p><u>Cardíaco:</u> aumento da frequência cardíaca (<math>\geq 20</math> bpm) e pressão arterial (<math>\geq 15</math> a 20 mmHg);</p> <p><math>\leq 18</math> semanas de uso: Desordens gastrointestinais (dor abdominal, vômito, náusea, constipação); Desordens gerais (fadiga); Desordens psiquiátricas (mudança de humor)</p> <p><math>\geq 18</math> semanas de uso: Desordens gastrointestinais (dor abdominal, vômito, náusea); Desordens gerais e condições do sítio de aplicação (fadiga, irritabilidade e resposta terapêutica inesperada); Investigações (perda de peso); Desordens metabólicas e nutricionais (diminuição do apetite e anorexia); Desordens do Sistema Nervoso Central (dor de cabeça, sonolência e tontura); Desordens da pele e tecido subcutâneo (Rash);</p> <p><u>Razões comuns para descontinuação do uso de ATX no TRIAL, para mais de 1 paciente:</u> Irritabilidade (0,3%, N=5); agressão (0,2%, N=4); náusea (0,2%, N=4); vômito (0,2%, N=4); dor abdominal (0,2%, N=4); constipação (0,1%, N=2); fadiga (0,1%, N=2); “sentindo-se anormal” (0,1%, N=2); e dor de cabeça (0,1%, N=2).</p>
	Adultos	<p>Constipação, boca seca, náusea, diminuição do apetite, tontura, disfunção erétil e hesitação urinária</p> <p><math>\leq 25</math> semanas de uso: Desordens cardíacas (palpitações); Desordens gastrointestinais (boca seca, náusea, constipação, dor abdominal, dispepsia, vômito); Desordens gerais e condições do sítio de aplicação (fadiga, calafrios, agitação, irritabilidade, sede); Investigações (perda de peso); Desordens metabólicas e nutricionais (diminuição do apetite); Desordens do sistema nervoso central (tontura, sonolência, parestesia); Desordens psiquiátricas (sonhos anormais, insônia, diminuição da libido); Desordens renais e urinárias (hesitação urinária, disúria); Distúrbios de mama e sistema reprodutor (disfunção erétil, dismenorreia, retardo ejaculatório e/ou distúrbio de ejaculação); Desordens de pele e tecidos subcutâneos (hiperidrose); Desordens vasculares (calores).</p>

<p style="text-align: center;"><b>RITALINA (MPH)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Crianças, adolescentes e adultos</b></p>	<p>Infecções e infestações (nasofaringite - estudos clínicos da Ritalina LA em adultos)</p> <p>Distúrbios do sangue e sistema linfático (leucopenia, trombocitopenia, anemia)</p> <p>Distúrbios do metabolismo e nutrição (diminuição do apetite, raramente ocorre redução moderada do ganho do peso durante uso prolongado em crianças)</p> <p>Distúrbios do sistema imunológico (reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia)</p> <p>Distúrbios psiquiátricos muito comuns: nervosismo, insônia; comuns: ansiedade, inquietação, distúrbio do sono, agitação - estudos clínicos da Ritalina LA em adultos; muito raros: hiperatividade, psicose, humor depressivo transitório</p> <p>Distúrbio do sistema nervoso (comuns: discinesia, tremor, cefaleia, sonolência tontura; muito raros: convulsões, movimentos coreoatetóides, tiques ou exacerbação de tiques pré-existentes e síndrome de Tourette), distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares.</p> <p>Distúrbios visuais raros (dificuldade de acomodação da visão e visão embaçada)</p> <p>Distúrbios cardíacos comuns (taquicardia, palpitação, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco – geralmente aumentado); raros (angina pectoris)</p> <p>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediatinais comuns (tosse - estudos clínicos da Ritalina® LA em adultos)</p> <p>Distúrbios gastrointestinais muito comuns (náusea, boca seca); comuns (dor abdominal, vômito, dispepsia e dor no dente foram relatados em estudos clínicos da Ritalina® LA em adultos)</p> <p>Distúrbios hepatobiliares muito raros (função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até coma hepático)</p> <p>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos comuns (Rash, prurido, urticária, febre, queda de cabelo e hiperhidrose, sendo este último em estudos clínicos da Ritalina LA em adultos; muito raros (púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme)</p> <p>Distúrbios de tecidos musculoesquelético e conjuntivo comum (artralgia); muito raros (câimbras musculares)</p> <p>Distúrbios gerais e reações no local da administração comuns (sentir-se nervoso - estudos clínicos da Ritalina® LA em adultos); raros (leve retardamento do crescimento durante o uso prolongado em crianças)</p>
--	--	---

		<p>Laboratorial comum (diminuição do peso - estudos clínicos da Ritalina® LA em adultos)</p> <p>Há relatos muito raros de síndrome neuroléptica maligna fracamente documentada, pois os pacientes estavam recebendo outros medicamentos</p>
--	--	---

FONTE: Bulas (ELI LILLY, 2002; NOVARTIS, 2013). Legenda: Atomoxetina (ATX), Metilfenidato (MPH), Batimentos por minuto (bpm), Liberação prolongada (LA), Número amostra (N).

QUADRO 2 - EVENTOS ADVERSOS DA ATOMOXETINA, OBTIDOS POR NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS PÓS-MARKETING (DURANTE O PERÍODO DE APROVAÇÃO DOS MEDICAMENTOS), DISPONÍVEIS NA BULA.

Medicamento	Eventos adversos
STRATTERA (ATX)	<p>Sistema cardiovascular (prolongação do intervalo QT, síncope)</p> <p>Efeitos vasculares periféricos (fenômeno de Raynaud)</p> <p>Desordens gerais e condições de sítio de aplicação (letargia)</p> <p>Sistema musculoesquelético (rabdomiólise)</p> <p>Desordens do sistema nervoso (hipoastesia, parestesia em crianças e adolescentes, distúrbios sensoriais, tiques)</p> <p>Convulsões sem exata relação com o uso de STRATTERA®, pois havia relatos de convulsões pré-existentes nos pacientes dos casos incluídos</p> <p>Desordens da pele e tecido subcutâneo (hiperhidrose)</p> <p>Sistema urogenital (dor pélvica masculina, hesitação urinária e retenção urinária em crianças e adolescentes)</p>

FONTE: Bula (ELI LILLY, 2002). Legenda: Atomoxetina (ATX).

### 2.1.9. Estudos Observacionais De Coorte

Na epidemiologia, os estudos observacionais de coorte acompanham determinado grupo de indivíduos, não randomizados e que não sofrem intervenção, que compartilham de características semelhantes e são observados durante um período de tempo. Quanto à característica de coleta de dados das coortes, ela pode ser retrospectiva (exemplo: em um estudo de coorte de 10 anos, os pesquisadores começam a coleta de dados em 2017, mas os indivíduos estudados começaram a serem expostos em 2007, e são seguidos por um determinado tempo), prospectiva (exemplo: começa uma coorte de recém-nascidos, acompanhando-os até os seus 18

anos) ou ainda, uma mistura entre as duas, chamada de retro-prospectiva. Nos estudos de coorte, a seleção é feita pela exposição a um determinado fator de risco, além disso, o parâmetro avaliado é medido no início e o no final do estudo, para que possam ser avaliados (WLUDYKA, 2012).

As coortes comparativas apresentam ao menos um grupo exposto à variável a que se pretende estudar os efeitos; e ao menos um grupo não exposto à essa variável. Esses grupos são acompanhados ao longo do tempo, tendo a probabilidade de haver perda desse seguimento, um ponto crítico a ser considerado. Porém, esse tipo de estudo oferece a oportunidade clara de análise da relação entre eventos e tempo – como eventos adversos a longo prazo – que outros estudos, tais como os ensaios clínicos randomizados, não poderiam oferecer, podendo, assim, quando bem desenhado, complementar dados disponíveis na literatura (LIGTHELM et al., 2007; WLUDYKA, 2012).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. . OBJETIVO GERAL

Avaliar a segurança de dois medicamentos mais utilizados para tratar o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): atomoxetina e metilfenidato.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar uma revisão sistemática de estudos observacionais de coortes comparativas que contemplem um ou mais efeitos adversos de um ou de ambos os medicamentos;
- b) Descrever as reações adversas dos pacientes em uso desses medicamentos;
- c) Analisar e comparar o perfil de segurança da atomoxetina e do metilfenidato;
- d) Conduzir meta-análises para sumarizar os dados de reações adversas obtidos da revisão sistemática;
- e) Comparar os resultados da revisão sistemática com os disponíveis em banco de dados de relevância clínica;

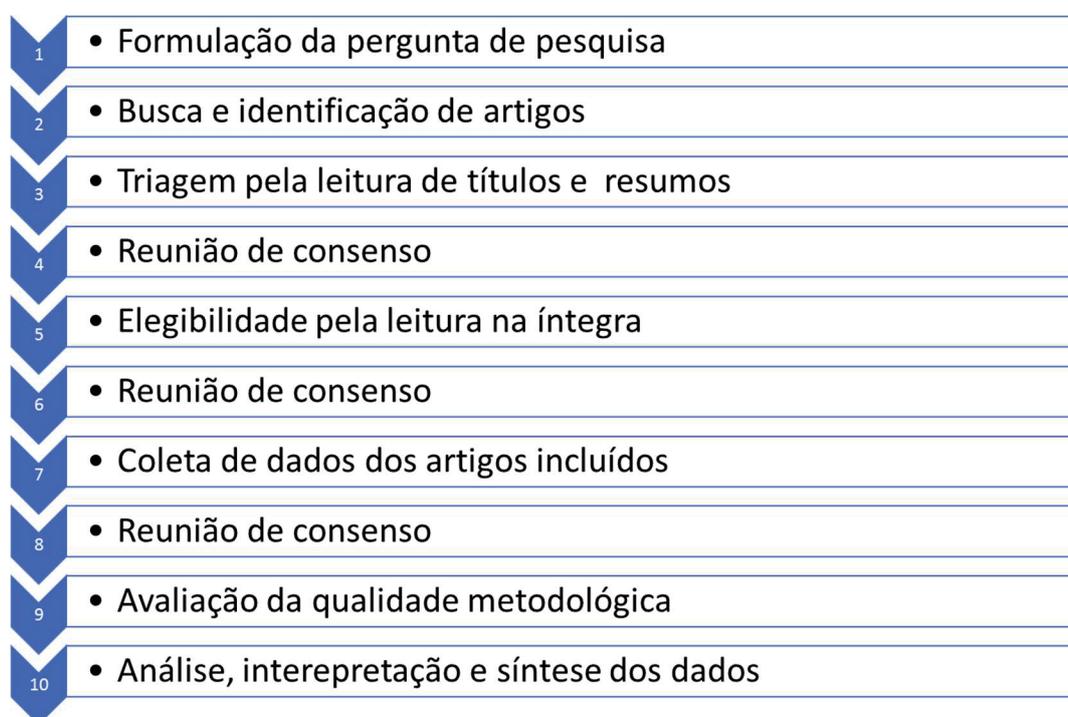
## 4. . MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

Este estudo é uma revisão sistemática dos eventos adversos aos medicamentos atomoxetina e metilfenidato relatados em estudos observacionais de coorte. Esta pesquisa tem uma natureza quantitativa, de cunho descritivo.

O delineamento da pesquisa foi por meio das recomendações propostas por Shamseer et al. (2015). Na Figura 4 está representado um processo resumido das etapas para realização da revisão sistemática.

FIGURA 4 - O PROCESSO COMUM PARA REALIZAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.



FONTE: O autor (2016).

### 4.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A formulação da pergunta de pesquisa seguiu o acrônimo **PICOS** (AKOBENG, 2005; SHAMSEER et al., 2015), no qual “P” se refere à população; “I” à intervenção; “C” à comparação; “O” aos *Outcomes*/desfechos; e “S” ao *Study design*/desenho do estudo), sendo, para este estudo:

**P:** Pacientes adultos e pediátricos com TDAH com ou sem comorbidades;

**I:** Metilfenidato ou atomoxetina;

**C:** Placebo ou outro medicamento alopático para o TDAH;

**O:** Eventos adversos;

**S:** Estudos observacionais de coorte;

As estratégias de busca foram realizadas para cada uma das quatro bases científicas utilizadas (PubMed; Web of Science; PsychoINFO - via PsychoAPA; e SCOPUS). Os termos de busca foram articulados de acordo com cada uma das bases, mas relacionadas a: metilfenidato; atomoxetina; estudos observacionais, como demonstrado no **APÊNDICE 1**.

Os nomes comerciais pelos quais esses medicamento possam ter sido descritos foram obtidos através de pesquisas nos *websites* Clinical Trials (Clinical Trials), dicionário de medicamentos nDrugs.com (nDrugs), banco de dados DrugBank (DRUGBANK, 2016), e agências regulatórias (EMA, 2016; FDA, 2016).

Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, sem utilização de filtros ou limite de datas (**APÊNDICE 1**). As buscas foram concluídas em Julho de 2017. Uma busca manual também foi realizada nas referências dos artigos incluídos na nesta revisão e buscas no [www.google.com](http://www.google.com). Foram incluídos estudos observacionais de coorte avaliando.

Foram adotados como critérios de exclusão: seleção de amostras de pacientes portadores de TDAH por comorbidades (Síndrome de Tourette, Transtorno de Ansiedade, Autismo); Via de administração que não seja: via oral (atomoxetina e metilfenidato) e transdermal (metilfenidato); Estudo que relata não ter observado eventos adversos, do metilfenidato ou atomoxetina; doses ou indicações não recomendada em bula; estudos não encontrados na íntegra.

#### 4.3. EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos selecionados foram triados independentemente por dois pares de revisores com auxílio de um terceiro revisor se necessário. A extração dos dados foi feita com o auxílio de tabelas elaboradas no Excel especificamente para o presente estudo. O desfecho avaliado foi a segurança, com base nos eventos adversos relatados binariamente, sem extrair os EA descritos com dados contínuos.

#### 4.4. META-ANÁLISES E ANÁLISES ADICIONAIS

O *software* Review Manager, versão 5.3, foi utilizado para realizar as análises estatísticas. O Odds Ratio (OR) foi a medida de efeito escolhida para a avaliação das variáveis dicotômicas de segurança, usando o método de Mantel-Haenszel (MH), com um intervalo de confiança de 95%. Uma vez que assumimos a possível presença de heterogeneidade entre os estudos incluídos, optamos por utilizar o modelo de efeitos randômicos (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

O grau de heterogeneidade entre os estudos compreendidos nas análises foi avaliado conforme os resultados do  $I^2$ . Os valores de  $I^2$  são medidos em porcentagem, variando de 1 a 100%. Deste modo, a heterogeneidade é classificada como baixa quando  $I^2 \leq 25\%$ , como moderada quando  $25\% < I^2 < 50\%$ , e como alta quando  $I^2 \geq 50\%$  (HUEDO-MEDINA et al., 2006). Em análises cuja heterogeneidade foi julgada alta, foi realizada a retirada individual dos estudos incluídos na meta-análise, a fim de verificar se ocorreram alterações nos valores de  $I^2$  (especialmente a sua diminuição para valores inferiores a 50%). Este processo visa identificar qual dos estudos é o responsável pela alta heterogeneidade dos resultados, para posterior investigação de diferenças estatísticas, clínicas ou metodológicas do estudo em questão quando comparado aos demais. Como os efeitos randômicos corrigem as heterogeneidades estatísticas entre os estudos, neste caso não se faz necessária a exclusão do estudo gerador da heterogeneidade da meta-análise (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Além das meta-análises, também foram comparados os eventos adversos identificados por meio da revisão sistemática, com os eventos adversos disponíveis em bases de dados de relevância médica, como Micromedex® (“Micromedex”, 2017),

UPTDATE® (WOLTERS KLUWER, 2017) e bulas dos medicamentos de referência do metilfenidato (NOVARTIS, 2013) e atomoxetina (ELI LILLY, 2002).

Os estudos com tempo de follow-up maior que 12 meses foram classificados como estudos de longo prazo, e como o tempo percorrido até o aparecimento de eventos adversos após exposição às drogas não foi relatado pelos autores desses estudos, definimos os EAs relatados como eventos adversos possivelmente associados ao uso prolongado.

#### 4.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte foi realizada utilizando a ferramenta de New-Castle Ottawa (WELLS et al., 2011). Esta ferramenta é dividida em três partes: seleção, comparabilidade e desfecho. Cada uma das partes pode assumir no máximo 4, 2 e 3 estrelas (ou pontos), respectivamente, totalizando, ao final, a soma máxima de 9 estrelas. Os estudos que apresentaram 8 ou 9 estrelas foram consideradas de boa qualidade, enquanto as coortes que apresentaram um valor inferior a 8 estrelas foram classificadas como tendo baixa qualidade.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

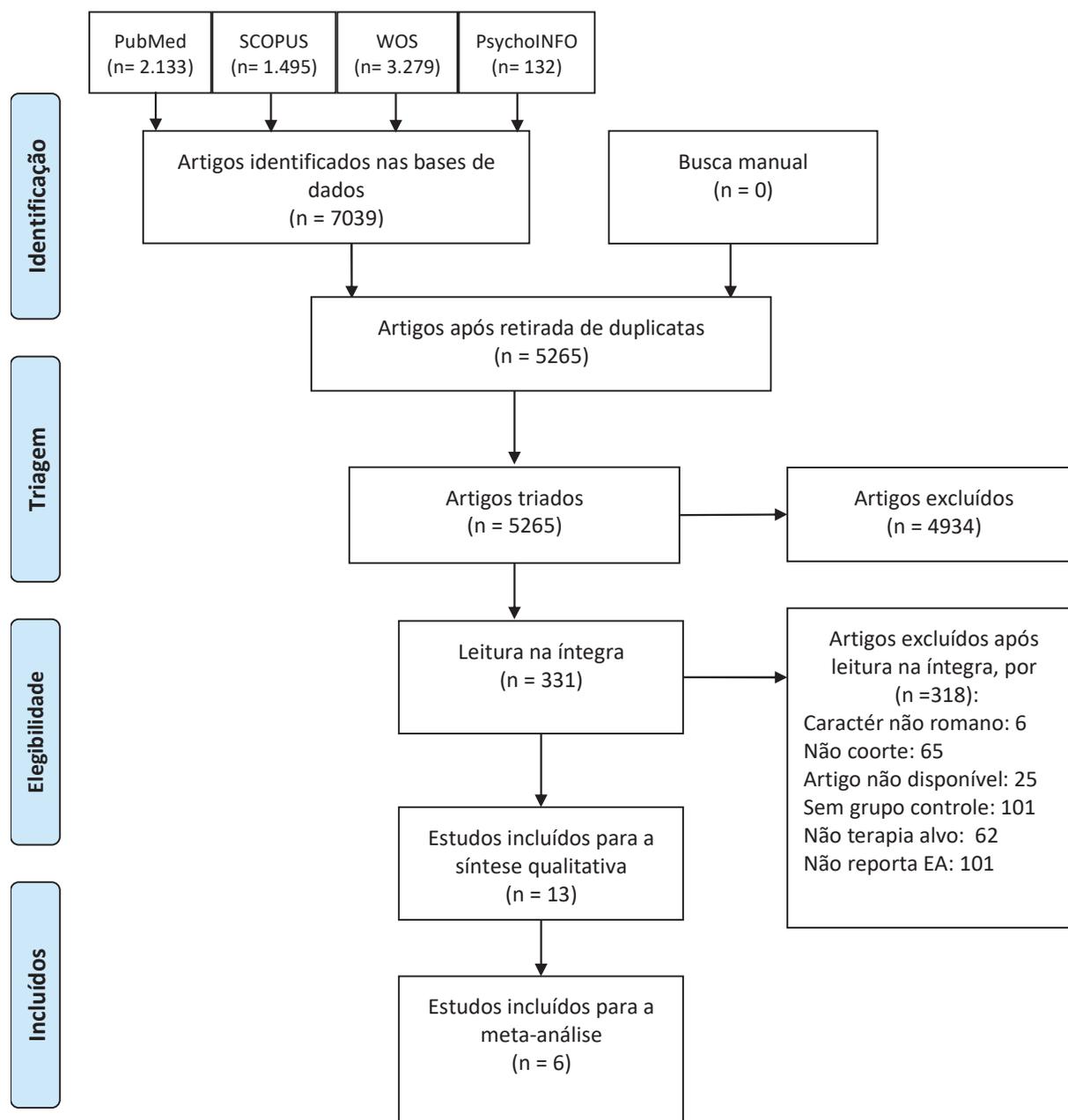
Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise avaliando a segurança de metilfenidato e atomoxetina a partir de estudos observacionais de coortes comparativas. A segurança dos medicamentos é tão importante quanto a sua eficácia, refletindo a relevância de tal desfecho na prática clínica, principalmente na farmacovigilância, com base na qual agências regulatórias aprovam a inserção de um medicamento no mercado ou promovem a sua retirada (ALSHAMMARI, 2016). Foram analisadas coortes comparativas, pois a elas pertence o maior nível de evidência entre os estudos observacionais. Dessa forma, foi possível conduzir uma revisão sistemática de alta qualidade sobre eventos adversos, principalmente os decorrentes do uso crônico (ROZENFELD; VALENTE, 2004).

### 5.1. ESTUDOS INCLUÍDOS

Das quatro bases de dados acessadas, 7.039 artigos foram obtidos utilizando as palavra-chaves das buscas descritas no **APÊNDICE 1**. Desses, 1.774 foram excluídos por serem duplicatas e os 5.265 restantes foram lidos por seus títulos e/ou resumos. Desse montante, 4.934 artigos foram excluídos por não apresentarem os critérios indicados no acrônimo PICOS após leitura por dois pares de revisores independentes. Para a fase de leitura na íntegra, 331 artigos foram analisados, dos quais 318 foram excluídos por um ou mais dos seguintes critérios: publicação em caracteres não romanos (n= 6), não ser estudo de coorte (n= 65), estudo não controlado (n= 101), artigo na íntegra não encontrado (n= 25), não apresentar a terapia de interesse (n= 62), não reportar eventos adversos (n= 101). Essa etapa também foi realizada por dois pares de revisores independentes, para reduzir o risco de viés.

Ao final do processo, restaram 13 artigos, os quais foram incluídos para a síntese dos dados e avaliação metodológica. Desses, 6 estudos apresentaram-se elegíveis para a meta-análise, uma vez que apresentavam desfechos em comum (FIGURA 5). Não foram localizados estudos adicionais pela busca manual.

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DOS DO RESULTADO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.



FONTE: O autor (2017).

A população total avaliada foi de 908.985 indivíduos. Em 61,53% dos estudos a população foi menor que 200 indivíduos. Os artigos foram publicados entre 2002 e 2015.

Os dados basais dos pacientes participantes dos estudos incluídos são apresentados na **Tabela 1**, seguida por uma sucinta descrição desses estudos.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS.

<b>Autor</b>	<b>Comorbidades na seleção da população</b>	<b>Desenho da Coorte</b>	<b>País</b>	<b>Duração</b>	<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Idade média ± SD (anos)</b>	<b>Pacientes (N)</b>
<b>Arcieri R. et al 2012</b>	DA, CD, DP, Ansiedade, TOD	P	Itália	2 anos	ATX MPH	NR NR	10,82 ± 2,81 10,41 ± 2,62	350 351
<b>Cortese et al 2015</b>	DA, CD, DP, Ansiedade, TOD	R	Itália	5 anos	MPH ATX	0,3-0,6 mg/kg/dia ou 18,3 mg/dia 0,5-1,2 mg/kg/dia ou 38,5 mg/dia	10,55 ± 2,75 10,87 ± 2,84	1.426 985
<b>Didone et al 2011</b>	DA, TOD, DB, DP maior e CD	P	Itália	12 meses	ATX MPH	NR NR	11 ± 2,7 10,7 ± 2,7	96 34
<b>Favreau et al 2006</b>	DA, deslexia, discalculia, dispraxia	P	França	4 meses	Concerta LP Ritalina LP Ritalina IR	NR NR NR	10 ± 2,5	18 8 4
<b>Germinario et al 2013</b>	DA, ansiedade, TOD, DP e CD	P	Itália	2 anos	Base MPH MPH Base ATX ATX	NA NR NA NR	6 a 18	55 28
<b>Habel et al 2011</b>	NR	R	EUA	1,3 anos	ATX MPH	NR NR	42 42	443.198
<b>Ramos-Quiroga et al 2008</b>	NR	R	Espanha	3 meses	IR-MPH OROS-MPH	52,1 ± 13,8 mg/ dia 57,9 ± 16,5 mg/dia	30 ± 9,6 30 ± 9,6	70 70
<b>Schelleman et al 2011</b>	DA, TOD, DB, DP maior e CD	R	EUA	NR	AMP ATX MPH	NR NR NR	9 11 9	93.470 19.830 128.117
<b>Schelleman et al 2012</b>	Ansiedade, DB, DP e psicose	R	EUA	60 dias	Sem medicamento MPH	NA NR	>18	175.955 43.999
<b>Stein et al 2002</b>	TOD ou CD	P	Israel	NR	Sem medicamento MPH	NA 18 ± 5,7 mg/dia	NR NR	32 35

<b>Tzang et al 2012</b>	DA, CD, DP, ansiedade, TOD, tique, síndrome de Tourette	P	Taiwan	48 semanas	Sem medicamento	NA	10,05 ± 2,65	70
						30,16 ± 10,75 mg		
					OROS-MPH	19,40 ± 11,40 mg		293
					IR-MPH			265
<b>Verret et al 2010</b>	NR	P	Canadá	NR	Sem medicamento	NA	7 a 12	27
					MPH	NR		24
<b>Zhang et al 2010</b>	NR	P	China	4 anos	MPH	NR	7,42	146
					Sem medicamento	NA	8,35	29

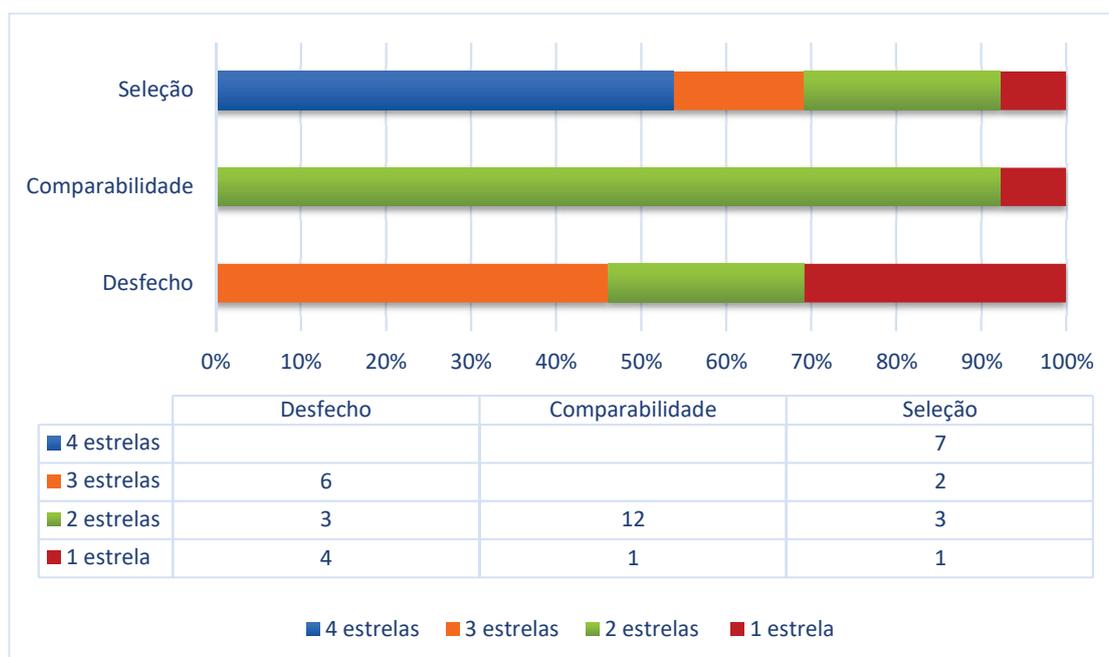
FONTE: Autor (2017). Legenda: Retrospectivo (R); Prospectivo (P); Não reportado (NR); Não se aplica (NA); *Osmotic-release oral System* (OROS); *Immediate Release* (IR); Metifenidato (MPH); Atomoxetina (ATX); Desvio padrão (SD). Liberação prolongada (LP); Desordem de aprendizados (DA); Desordem de Conduta (CD); Depressão (DP); Transtorno opositivo-desafiador (TOD); Desordem bipolar (DB).

O tempo de *follow-up* dos estudos incluídos foram entre 3 meses e 5 anos (média de 136 semanas). Os medicamentos se diversificaram segundo a suas formulações: atomoxetina e metilfenidato de liberação controladas; Ritalina LP, Concerta LP e OROS-metilfenidato com liberação modificada. No total, 465.787 pacientes foram incluídos nesta revisão sistemática, com uma idade média de 14,21 anos (intervalo entre 6 a 64 anos).

## 5.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os resultados globais da análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos encontram-se abaixo (**Gráfico 1**).

GRÁFICO 1 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.



Os resultados dessa análise demonstraram que, de uma maneira geral, os estudos apresentaram uma boa qualidade metodológica para a seleção dos pacientes (54% foram avaliados com 4 estrelas) e na comparabilidade (92% obtiveram 2 estrelas). Já para a avaliação do item desfecho, apenas 46% dos estudos obtiveram 3 estrelas (**Tabela 2**).

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE CADA ESTUDO INCLUÍDO.

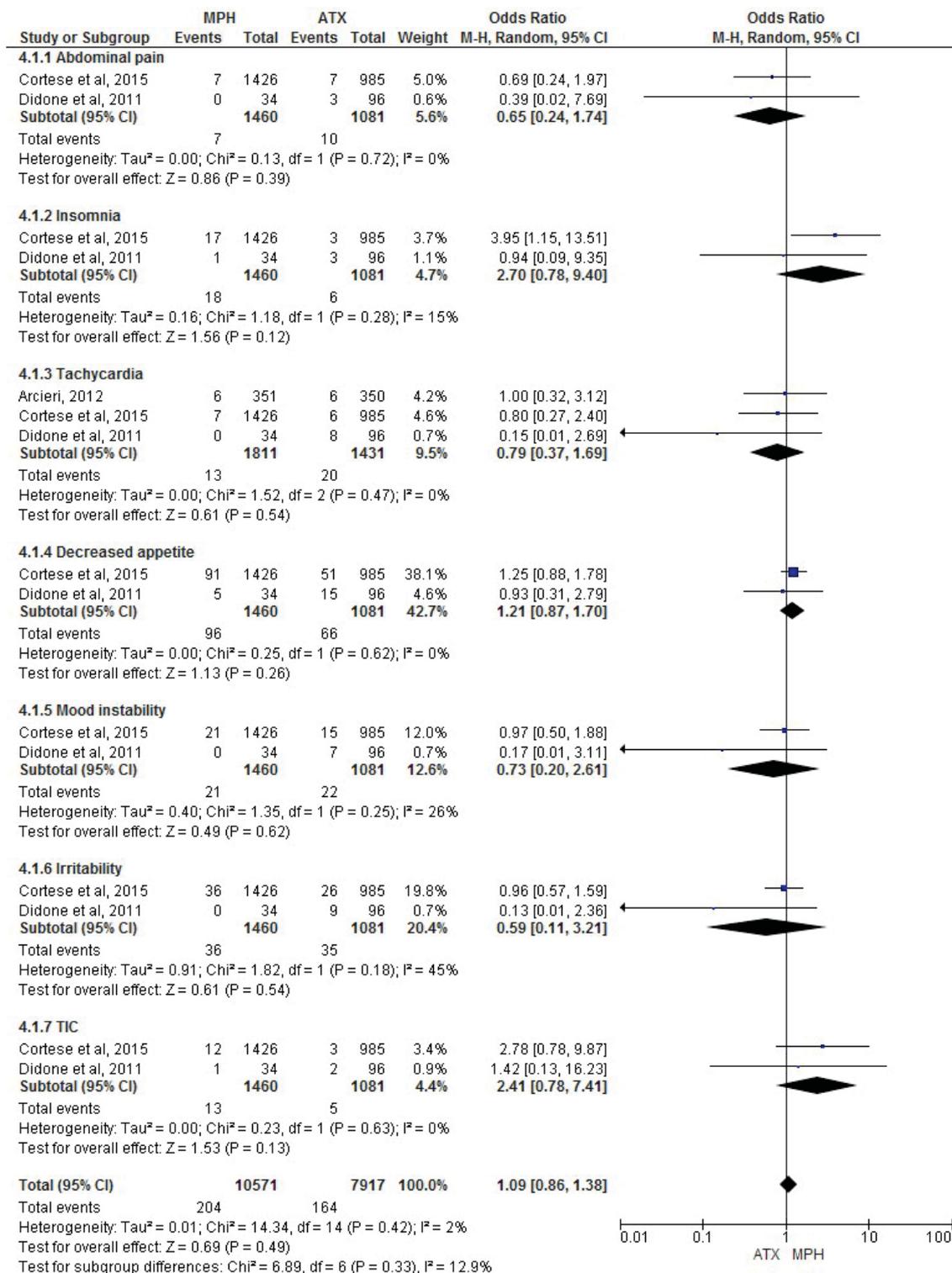
AUTORES	ANO	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	DESFECHO	TOTAL
Arcieri et al	2012	4	2	3	9
Cortese et al	2015	4	2	1	7
Didone et al	2011	4	2	3	9
Favreau et al	2006	2	2	2	6
Germinario et al	2013	4	2	2	8
Habel et al	2011	1	2	3	6
Ramos-Quiroga et al	2008	3	2	3	8
Schelleman et al	2011	4	2	3	9
Schelleman et al	2012	4	2	3	9
Stein et al	2002	2	2	1	5
Tzang et al	2012	4	1	1	6
Verret et al	2010	3	2	1	6
Zhang et al	2010	2	2	2	6

FONTE: O autor (2017).

### 5.3. SÍNTESE DOS DADOS

Dos seis artigos incluídos na avaliação de segurança por meta-análises, pôde-se analisar dois a dois por desfecho, compreendendo: dor abdominal, insônia, taquicardia, diminuição do apetite, instabilidade do humor, irritabilidade, tique, dor de cabeça, distúrbios do sono. Os medicamentos avaliados foram metilfenidato versus atomoxetina; metilfenidato OROS versus metilfenidato liberação imediata; metilfenidato versus placebo. Para nenhuma das comparações analisadas houve diferença estatisticamente significativa entre os perfis de segurança dos medicamentos (FIGURAS 6, 7 e 8).

FIGURA 6 - SEGURANÇA DO METILFENIDATO VERSUS ATOMOXETINA.

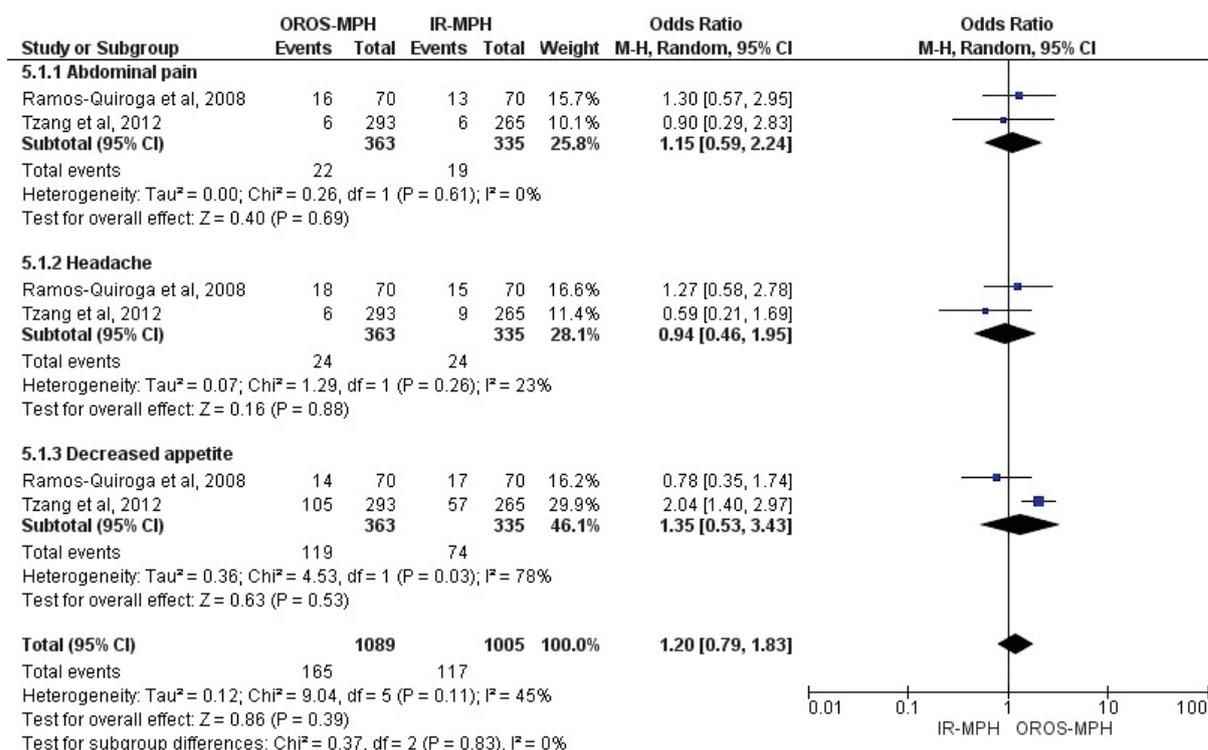


FONTE: O autor (2017). Legenda: Atomoxetina (ATX), Metilfenidato (MPH), Intervalo de confiança (CI).

Na comparação entre a atomoxetina (ATX) e o metilfenidato (MPH), os valores de I<sup>2</sup> referentes aos desfechos instabilidade de humor e irritabilidade, respectivamente

26% e 45%, indicam uma heterogeneidade moderada entre os estudos. Esses valores foram resultantes de discrepâncias entre a ocorrência dos eventos adversos de instabilidade de humor relatados no estudo de Didoni et al. (2011), sendo zero eventos no grupo do metilfenidato e 7 eventos no grupo da atomoxetina, e no estudo de Cortese et al. (2015), que reportou 21 eventos no grupo do metilfenidato e 15 eventos ocorridos no grupo da atomoxetina. Não foi possível realizar análise de sensibilidade, devido à inclusão de apenas dois estudos na avaliação de cada desfecho

FIGURA 7 - SEGURANÇA DO METILFENIDATO IR VERSUS METILFENIDATO OROS.

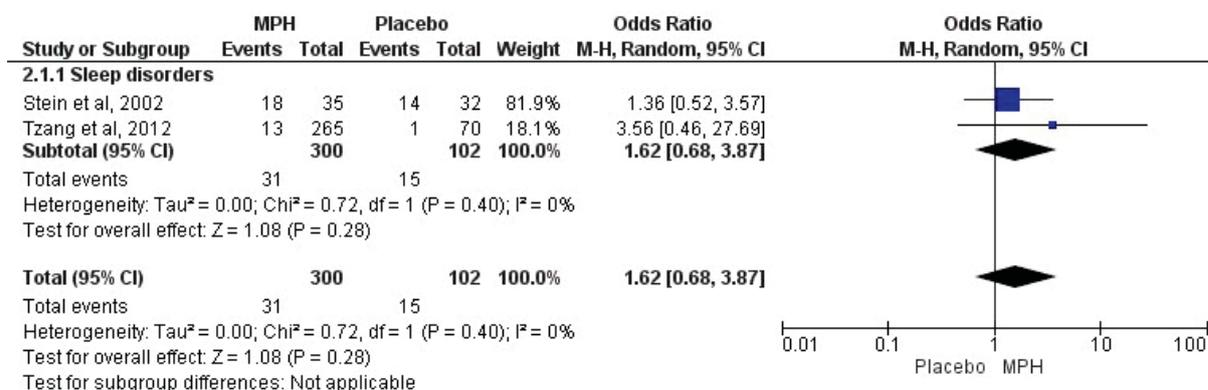


FONTE: O autor (2017). Legenda: Metilfenidato (MPH), Intervalo de confiança (CI), Osmotic-release oral system (OROS), Immediate Release (IR).

Na análise entre as formulações do metilfenidato de sistemas de liberação gastrointestinal distintas, liberação osmótica (OROS-MPH) e imediata (IR-MPH), o I<sup>2</sup> referente ao desfecho diminuição do apetite demonstrou alta heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 78%). Esse valor foi obtido devido a discrepâncias entre a ocorrência dos eventos adversos relatados no estudo de Tzang et al. (2012) e Ramos-Quiroga, identificamos que estudos possuem características populacionais distintas, sendo um pediátrico e o outro adulto.

Novamente, não foi possível realizar análise de sensibilidade, devido à inclusão de apenas dois estudos na avaliação de cada desfecho.

FIGURA 8 - SEGURANÇA DO METILFENIDATO VERSUS PLACEBO.



FONTE: O autor (2017). Legenda: Metilfenidato (MPH), Heterogeneidade ( $I^2$ ), Intervalo de confiança (CI).

Na análise entre metilfenidato (MPH) e placebo, o  $I^2$  pertinente ao desfecho desordens do sono foi igual a zero, indicando ausência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na avaliação desse desfecho.

Em uma revisão sistemática (CATALA-LOPEZ et al., 2017) com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados conduzidos com crianças e adolescentes, avaliou-se a eficácia e segurança das terapias farmacológicas e não farmacológicas para o TDAH. Os resultados do estudo mostraram que o metilfenidato, quando comparado à atomoxetina, apresentou maior ocorrência ( $p < 0,05$ ) de anorexia e insônia, porém, as fontes primárias dessas informações foram classificadas como de baixa qualidade. Os estudos primários incluídos na sua revisão sistemática foram do tipo observacional, o que pode contribuir para a disparidade entre os seus resultados e os deles.

#### 5.4. EVENTOS ADVERSOS NÃO ANALISADOS NAS META-ANÁLISES

Embora não tenha sido possível incluir alguns eventos adversos nas meta-análises pareadas devido à impossibilidade de comparação entre os desfechos, alguns eventos de interesse destacaram-se nos estudos primários, tais como: acidente vascular cerebral (HABEL et al., 2011; SCHELLEMAN et al., 2012), anorexia (CORTESE et al., 2015), bloqueio incompleto no ramo direto do coração (ARCIERI et

al., 2012), bradicardia (ARCIERI et al., 2012), comportamento obsessivo (CORTESE et al., 2015), desordem de condução cardíaca (ARCIERI et al., 2012), dispepsia (DIDONI et al., 2011), dispnéia (CORTESE et al., 2015), dor no estômago (CORTESE et al., 2015; TZANG et al., 2012), epigastria (DIDONI et al., 2011), infarto do miocárdico (HABEL et al., 2011; SCHELLEMAN et al., 2012), humor instável (DIDONI et al., 2011; RAMOS-QUIROGA et al., 2008), intervalo QT prolongado (ARCIERI et al., 2012), movimentos anormais (FAVREAU et al., 2006), náusea (TZANG et al., 2012), perda de peso (CORTESE et al., 2015), sonolência (DIDONI et al., 2011), tique (DIDONI et al., 2011), tontura (TZANG et al., 2012), vômito (FAVREAU et al., 2006), xerostomia (RAMOS-QUIROGA et al., 2008).

## 5.5. EVENTOS ADVERSOS DE ESTUDOS DE LONGO PRAZO

Os eventos adversos classificados da maneira supracitada foram: acidente vascular cerebral (HABEL et al., 2011; SCHELLEMAN et al., 2012), anorexia (CORTESE et al., 2015), bloqueio incompleto no ramo direto do coração (ARCIERI et al., 2012), bradicardia (ARCIERI et al., 2012), comportamento obsessivo (CORTESE et al., 2015), desordem de condução cardíaca (ARCIERI et al., 2012), dispepsia (DIDONI et al., 2011), dispnéia (CORTESE et al., 2015), dor no estômago (CORTESE et al., 2015; TZANG et al., 2012), epigastria (DIDONI et al., 2011), infarto miocárdico (HABEL et al., 2011; SCHELLEMAN et al., 2012), humor instável (DIDONI et al., 2011; RAMOS-QUIROGA et al., 2008), intervalo de QT prolongado (ARCIERI et al., 2012), perda de peso (CORTESE et al., 2015), sonolência (DIDONI et al., 2011), tique (DIDONI et al., 2011), tontura (TZANG et al., 2012), vômito (FAVREAU et al., 2006).

### 5.5.1. Comparação Dos Eventos Adversos Da Revisão Sistemática Com A Literatura Clínica

Alguns eventos adversos não reportados na literatura clínica (bulas dos medicamentos de referência, MICROMEDEX e UPTODATE) foram descritos nessa revisão sistemática. Os resultados foram comparados com eventos adversos descritos

em bulas da Ritalina® (NOVARTIS, 2013) e Strattera® (ELI LILLY, 2002), e base de dados clínicas relevantes, como Micromedex® (“Micromedex”, 2017), e UPTODATE® (WOLTERS KLUWER, 2017).

Para o metilfenidato, os eventos adversos encontrados nesse estudo, mas não relatados na literatura avaliada, foram bloqueio incompleto no ramo direto do coração (ARCIERI et al., 2012), comportamento obsessivo (CORTESE et al., 2015), desordem de condução cardíaca (ARCIERI et al., 2012), dor no estômago (CORTESE et al., 2015; TZANG et al., 2012), epigastralgia (DIDONI et al., 2011) e movimentos anormais (FAVREAU et al., 2006). Os EA supracitados não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Para a atomoxetina, os eventos adversos identificados por meio da presente revisão sistemática foram: bloqueio incompleto no ramo direto do coração (ARCIERI et al., 2012), bradicardia (ARCIERI et al., 2012), comportamento obsessivo (CORTESE et al., 2015), desordem de condução cardíaca (ARCIERI et al., 2012), dispepsia (DIDONI et al., 2011), dispnéia (CORTESE et al., 2015), dor no estômago (CORTESE et al., 2015; TZANG et al., 2012), epigastralgia (DIDONI et al., 2011) e cabelos escurecidos (DIDONI et al., 2011). Desses EA, o bloqueio incompleto no ramo direto do coração apresentou diferença estatisticamente significativa com OR = 0,11(0,01-0,86) (ARCIERI et al., 2012), assim como a bradicardia com OR = 0,10 (0,01-0,77) (ARCIERI et al., 2012), a dispinéia com OR = 0,19 (0,05-0,67) (CORTESE et al., 2015) e a dor no estômago com OR = 0,32 (0,13-0,79) (CORTESE et al., 2015; TZANG et al., 2012), tendo o metilfenidato como comparador em todos os estudos supracitados.

O presente estudo incluiu seis coortes comparativas na meta-análise, o que pode ter subestimado as diferenças estatísticas entre as comparações. No entanto, nenhum estudo foi incluído na busca manual, demonstrando que todas as informações disponíveis foram coletadas da literatura, reforçando que a estratégia de busca foi eficaz. Além disso, esse montante de estudos incluídos demonstra que ainda há uma escassez de estudos observacionais de coorte com qualidade e desenho de estudos adequados avaliando a segurança do metilfenidato e da atomoxetina no tratamento do TDAH.

Além disso, devemos considerar que alguns resultados mostraram moderada ou alta heterogeneidade, essa heterogeneidade pode ser causada por pacientes sob

diferentes condições, diferentes etnias, diferentes comorbidades e diferentes desenhos de coorte (retrospectivo ou prospectivo).

Embora a dose seja uma variável importante para análise da segurança dos medicamentos em virtude dos eventos adversos que podem ser dose-dependentes, não foi realizada a análise estratificada por sub-grupo de doses devido à indisponibilidade dos dados na maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

## 6. CONCLUSÃO

Com base nos estudos encontrados, não há diferença significativa no perfil de segurança entre os medicamentos estudados e entre o metilfenidato e o não tratamento. No entanto, a pesquisa clínica do TDAH é ainda incompleta e necessita de melhores desenhos metodológicos tanto para ensaios clínicos randomizados como para estudos observacionais, os quais reflitam o cenário do mundo real, com padronização dos desfechos, para avaliar o risco-benefício da farmacoterapia do TDAH.

Além disso, devem haver mais investigações para os EA encontrados exclusivamente nas coortes incluídas nesta revisão sistemática, além da inclusão desses nas bulas e bases de dados clínicas.

## REFERÊNCIAS

ABDA. **Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade**. Disponível em: <<http://www.tdah.org.br/sobre-tdah/tratamento.html>>. Acesso em: 1 maio. 2016.

AKHONDZADEH, S. et al. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 27, n. 5, p. 841–845, 2003.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Arch Dis Child**, v. 90, n. April, p. 837–840, 2005.

ALSHAMMARI, T. M. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 4, p. 405–412, 2016.

ANVISA. **PRESCRIÇÃO E CONSUMO DE METILFENIDATO NO BRASIL: IDENTIFICANDO RISCOS PARA O MONITORAMENTO E CONTROLE SANITÁRIO**, 2012. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim\\_sngpc\\_2\\_2012\\_corrigido\\_2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf)>

APA. **Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders**. Fifth ed. Washington, DC: [s.n.].

ARCIERI, R. et al. Cardiovascular Measures in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Who Are New Users of Methylphenidate and Atomoxetine. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 423–431, 2012.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. In: **Diagnóstico & Tratamento**. 2. ed. [s.l.: s.n.]. p. 12–15.

BARKLEY, R. A. **Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Manual para Diagnóstico e Tratamento**. [s.l.] Artmed Editora, 2008.

BARRY, C. L.; MARTIN, A.; BUSCH, S. H. ADHD medication use following FDA risk warnings. **Journal of Mental Health Policy and Economics**, v. 15, n. 3, p. 119–125, 2012.

BRATS. **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de**

**déficit de atenção e hiperatividade**Brasil, 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avaliação+de+Tecnologias+em+Saúde+%28BRATS%29+nº+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1>>

BRIARS, L.; TODD, T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 2121, n. 33, p. 192–206, 2016.

CADDRA. **Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines). Third edition**, 2011. Disponível em: <<http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>>

CAMPOS, R. N.; DE OLIVEIRA CAMPOS, J. A.; SANCHES, M. A evolução histórica dos conceitos de transtorno de humor e transtorno de personalidade: Problemas no diagnóstico diferencial. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 4, p. 162–166, 2010.

CATALA-LOPEZ, F. et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. **PloS one**, v. 12, n. 7, p. e0180355, 2017.

CHARACH, A. et al. Hyperactivity Disorder : Effectiveness of Treatment in Term Effectiveness in All Ages ; and Variability in Prevalence , Diagnosis , and. **Comparative Effectiveness Review**, n. 44, p. 1–366, 2011.

**Clinical Trials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov>>. Acesso em: 20 maio. 2017.

COMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT; SUBCOMITTEE ON ADHD. Clinical Practice Guideline : Diagnosis and Evaluation of the Child With. **Pediatrics**, v. 105, n. 5, p. 1158–1170, 2000.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428–431, 2007.

CORTESE, S. et al. Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 54, n. 3, p. 227–246, 2013.

CORTESE, S. et al. Safety of Methylphenidate and Atomoxetine in Children

with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Data from the Italian National ADHD Registry. **CNS Drugs**, v. 29, n. 10, p. 865–877, 2015.

COUREL, S. F. Um estudo de associação entre sintomas de transtorno de déficit de atenção / hiperatividade e medidas neuropsicológicas em crianças em idade escolar. 2012.

DAVARI-ASHTIANI, R. et al. Bupirone versus methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind and randomized trial. **Child psychiatry and human development**, v. 41, n. 6, p. 641–648, 2010.

DE, L.; SANTOS, F. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children: An Interdisciplinary Review. v. 26, n. 4, p. 717–724, 2010.

DIAS, N.M.; MENEZES, A.; SEABRA, A. G. Alterações Das Funções Executivas Em Crianças E Adolescentes. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia, Londrina.**, v. 1, n. 1, p. 80–95, 2010.

DIAS, T. G. C. et al. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. SUPPL. 1, p. 40–50, 2013.

DIDONI, A. et al. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 10, p. 1061–1067, 2011.

DOSHI, J. A. et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 10, p. 990–1002, 2012.

DRUGBANK. **Drug & Drug Target Database**. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

ELI LILLY. **Strattera**, 2002.

EMA. **European public assessment reports**. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242015](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242015)>. Acesso em: 23 maio. 2016.

EUROPEAN UNION. **Referrals document**, 2009.

FARAONE, S. V.; BUITELAAR, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 353–364, 2010.

FAVREAU, A. et al. Apports des formes de méthylphénidate à libération prolongée : étude comparative chez l'enfant. **Archives de Pédiatrie**, v. 13, n. 5, p. 442–448, 2006.

FDA. **Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products**. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>>. Acesso em: 23 maio. 2016.

GENRO, J. P. et al. The Brazilian contribution to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder molecular genetics in children and adolescents. **Genetics and Molecular Biology**, v. 35, n. 4 SUPPL., p. 932–938, 2012.

HABEL, L. A. et al. {ADHD} medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. **JAMA: Journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 24, p. 2673–2683, 2011.

HAMDAN, A. C.; PEREIRA, A. P. DE A. Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 22, n. 3, p. 386–393, 2009.

HAMMERNESS, P. et al. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 5, n. 1, p. 215–226, 2009.

HANWELLA, R.; SENANAYAKE, M.; DE SILVA, V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 176, 2011.

HUEDO-MEDINA, T. B. et al. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? **Psychological Methods**, v. 11, n. 2, p. 193–206, 2006.

JANSSEN. **Concerta**, [s.d.].

LIGTHELM, R. et al. Commentary Importance of Observational Studies in Clinical Practice. v. 29, 2007.

LINDEN, M. How to define, find and classify side effects in psychotherapy: From unwanted events to adverse treatment reactions. **Clinical Psychology and Psychotherapy**, v. 20, n. 4, p. 286–296, 2013.

LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. **Systematic Reviews and Meta-Analysis**. [s.l.] Oxford University Press, USA, 2008.

LOPES, A. . Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**,

v. 46, n. 3, p. 285–288, 2000.

LOUZÃ, M. R.; MATTOS, P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 56, p. 53–56, 2007.

MALIN, A.; TILL, C. Exposure to fluoridated water and attention deficit hyperactivity disorder prevalence among children and adolescents in the United States: an ecological association. **Environmental health : a global access science source**, v. 14, n. 1, p. 17, 2015.

MATTOS, P. **No Mundo da Lua - Perguntas e Respostas Sobre Transtorno do Déficit de Atenção Com Hiperatividade**. [s.l.] ABDA, 2010.

**Micromedex**. Disponível em: <<https://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

MOHAMMADI, M. R. et al. Selegiline in comparison with methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder children and adolescents in a double-blind, randomized clinical trial. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 418-25, 2004.

MURRAY, M. L. et al. An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate. **European child & adolescent psychiatry**, v. 22, n. 10, p. 605–18, 2013.

NAIR, V.; MAHADEVAN, S. Randomised controlled study-efficacy of clonidine versus carbamazepine in children with ADHD. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 55, n. 2, p. 116–121, 2009.

**nDrugs**. Disponível em: <<http://www.ndrugs.com/>>. Acesso em: 20 maio. 2017.

NICE. **Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents**.

NOVARTIS. **Ritalina**, 2013.

OSCAR, G.; BUKSTEIN, M. D. New treatments in ADHD. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Newsletter Series**, v. 1, n. 4, 2008.

OVERTOOM, C. C. E. et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 145, n. 1–2, p. 7–15, 2003.

PERRY, R. J. et al. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis,

Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **PEDIATRICS**, v. 128, n. 5, p. 1007–1022, 1 nov. 2011.

PLISZKA, S. ET AL. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. July, p. 894–921, 2007.

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 6, p. 942–948, 2007.

POLANCZYK, G.; JENSEN, P. Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 245–260, 2008.

POLANCZYK, G. V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 2, p. 434–442, 2014.

POLANCZYK, G. V. et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 56, n. 3, p. 345–365, 2015.

RAMOS-QUIROGA, J. A. et al. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release oros methylphenidate: A chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, v. 22, n. 7, p. 603–611, 2008.

ROHDE, L.; BARBOSA, G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. Supl II, p. 7–11, 2000.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. Estudos de utilização de medicamentos - considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. **Epidemiologia e Serviços em Saúde**, v. 13, n. 2, p. 115–124, 2004.

RUNCIMAN, W. et al. Towards an International Classification for Patient Safety: Key concepts and terms. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 21, n. 1, p. 18–26, 2009.

SCHELLEMAN, H. et al. Methylphenidate and Risk of Serious Cardiovascular Events in Adults: Effects of Stimulants on Cardiovascular Function - ProQuest. **Am J**

**Psychiatry**, v. 169, p. 178–185, 2012.

SEIXAS, M.; WEISS, M.; MÜLLER, U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 26, n. 6, p. 753–65, 2012.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2015.

SHIN, J.-Y. et al. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. **Bmj**, p. i2550, 2016.

SHIRE. **ADHD Institute**. Disponível em: <<http://www.adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mechanism-of-action/stimulants>>. Acesso em: 12 jun. 2016.

SILVER SPRING, M. D. **FDA News: FDA Directs ADHD Drug Manufacturers to Notify Patients About Cardiovascular Adverse Events and Psychiatric Adverse Events**. Disponível em: <[www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01568.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01568.html)>. Acesso em: 26 jun. 2016.

SNELL, L. B.; BAKSHI, D. Neurological adverse effects of methylphenidate may be misdiagnosed as meningoencephalitis. **BMJ Case Reports**, v. 16, p. 16, 2015.

SOLANTO, M. V; ARNSTEN, A. F. T.; CASTELLANOS, F. X. **Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience**. [s.l.] Oxford University Press, 2001.

TELFORD, C. et al. Estimating the costs of ongoing care for adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 48, n. 2, p. 337–344, 2013.

THOMAS, R. et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. e994–e1001, 2015.

TZANG, R. F. et al. Naturalistic exploration of the effect of osmotic release oral system-methylphenidate on remission rate and functional improvement in Taiwanese children with attention-deficit-hyperactivity disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 66, n. 1, p. 53–63, 2012.

VIRTUOSO, S. **AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE E DE DADOS DE PRESCRIÇÃO**.

[s.l.] Universidade Federal do Paraná, 2016.

WELLS, G. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em: 1 jul. 2017.

WIESEGGER, G. et al. [Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders]. **Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater**, v. 21, n. 3, p. 187–206, 2007.

WINTERSTEIN, A. G. et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, v. 120, n. United States LG-English PT-Journal: Article EM-200700 DD-20071218, p. e1494–e1501, 2007.

WLUDYKA, P. Study Designs and Their Outcomes. In: **Epidemiology for Advanced Nursing Practice**. [s.l.: s.n.]. p. 81–114.

WOLTERS KLUWER. **UPTODATE**. Disponível em: <[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>. Acesso em: 15 jul. 2017.