

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

**SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM
ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

DANIELLY CHIERRITO DE OLIVEIRA

CASCAVEL

2016

DANIELLY CHIERRITO DE OLIVEIRA

**SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM
ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE
COMO REQUISITO PARCIAL À
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.**

**ORIENTADORA: PROF^a. DR^a.
ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO
SANCHES**

CASCATEL

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

O46s	<p>Oliveira, Danielly Chierrito de Segurança e tolerabilidade do tratamento medicamentoso do transtorno de déficit da atenção com hiperatividade em adultos: revisão sistemática e meta-análise./ Danielly Chierrito de Oliveira. — Cascavel, 2016. 166 f.</p> <p>Orientadora: Prof^a. Dr^a. Andréia Cristina Conegero Sanches</p> <p>Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2016 Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas</p> <p>1. TDAH. 2. Meta-análise direta. 3. Tratamento de múltiplas comparações. 4. Eventos adversos. 5. Abandono. I. Sanches, Andréia Cristina Conegero. II. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. III. Título.</p> <p>CDD 20.ed. 615.1 616.8589 CIP – NBR 12899</p>
------	---

Ficha catalográfica elaborada por Helena Soterio Bejio – CRB 9^a/965

DANIELLY CHIERRITO DE OLIVEIRA

**SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM
ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE
COMO REQUISITO PARCIAL À
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.**

**ORIENTADORA: PROF^a. DR^a.
ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO
SANCHES**

BANCA EXAMINADORA



Farmacêutica Dr^a. Inajara Rotta
HC/UFPR



Prof^a. Dr^a. Fernanda Giacomin Bueno
CCMF/UNIOESTE



Prof^a. Dr^a. Andréia Cristina Conegero Sanches
CCMF/UNIOESTE

CASCADEL

2016

BIOGRAFIA RESUMIDA

Danielly Chierrito de Oliveira, nascida no dia 29 de maio de 1991, goioerense (Paraná), farmacêutica pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), *campus* de Cascavel (2010 - 2014). Mestranda pelo Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da UNIOESTE, na linha de pesquisa intitulada Fármacos e Medicamentos, com ênfase em farmacologia.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence os obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

A Deus
À minha família e noivo
Aos pacientes portadores de TDAH, familiares e profissionais da saúde

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pelo dom da vida e sua bondade imensurável. Pela proteção e direção de todos os meus dias, e por todas as bênçãos concedidas.

Agradeço imensamente a toda a minha família. Obrigada por proporcionarem a realização dos meus planos e sonhos, e torcerem de forma sincera por minha felicidade. Agradeço especialmente à minha mãe, Rosimeire Chierrito de Oliveira, uma mulher guerreira, admirável, amável, generosa. Um exemplo em minha vida, minha melhor amiga. Ao meu pai, Arildo Paulino de Oliveira, pela confiança, apoio e incentivo ao longo de toda a minha caminhada. Aos meus irmãos, Lucas, Guilherme e Lívia, pelo amor incondicional e por deixarem os meus dias mais felizes e iluminados, com um toque especial. À minha avó, Maria Mito de Andrade, por ser minha segunda mãe, sempre presente em minha vida, mostrando o significado das palavras família e amor. Ao meu noivo, Luiz Aurélio Domenes Tolentino, por estar ao meu lado em todos os momentos. Obrigada pela história que construímos juntos, pelo amor, amizade, compreensão e incentivo de sempre. Você é o meu presente de Deus. Aos demais familiares, importantes em minha vida, vocês fazem parte desta conquista.

Aos meus professores, pelo conhecimento, sabedoria, experiências profissionais e pessoais compartilhadas. Em especial, à minha orientadora, Andréia Cristina Conegero Sanches, por toda confiança, dedicação, disponibilidade, paciência e atenção. Obrigada por me receber de uma maneira tão especial no laboratório e em sua vida. Agradeço à professora Patricia Guerrero de Sousa, por abraçar o nosso trabalho e desenvolvê-lo da melhor forma possível, ao meu lado desde o início da graduação. Agradeço à professora Suzane Virtuoso, pela parceria com o tema, por dividir suas ideias, experiências e conhecimento. Vocês são exemplos para todos nós. Além de professoras, amigas para toda a vida.

Às minhas amigas, especialmente a Carla, por estar diariamente ao meu lado nos últimos anos. Com certeza, nossas recordações são especiais e inesquecíveis. Você é minha irmã do coração. Obrigada pela convivência e apoio em todo este período, a caminhada teria sido mais difícil sem você. À Camila, pela dedicação e participação na pesquisa. Obrigada pelo apoio nos momentos de dificuldades e conquistas. À Laiza e Fernanda, pela disponibilidade, atenção e contribuição para o melhor desenvolvimento do trabalho. Às minhas amigas farmacêuticas, presentes desde a graduação, pelos gestos de amizade e companherismo. Aos demais amigos, todos especiais, muito obrigada pela parceria, apoio e carinho.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná e Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a execução deste trabalho. Não seria possível sem vocês.

SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é considerado um distúrbio neurobiológico, caracterizado por sintomas de desatenção, desorganização, hiperatividade e/ou impulsividade, diagnosticado em torno de 2,5% a 3,4% dos indivíduos adultos. A escolha do tratamento medicamentoso adequado deve se basear em evidências seguras e de qualidade. **Objetivos:** Reunir evidências de segurança e tolerabilidade dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH em pacientes adultos sem comorbidades associadas. **Metodologia:** Uma revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info e International Pharmaceutical Abstracts e atualizada em junho de 2016. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, que avaliaram a segurança e tolerabilidade de medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH. Os eventos adversos relatados com o uso da atomoxetina foram agrupados por sistemas, de acordo com alterações provocadas nos indivíduos conforme dicionário MedDRA®. Para as meta-análises tradicionais de desfechos dicotômicos, foram calculadas medidas de efeito como odds ratio (OR), com intervalos de confiança de 95%, usando o método estatístico Mantel-Haenszel. Os desfechos contínuos foram analisados por diferença de média padronizada \pm desvio padrão, considerando o método estatístico Mean difference. Em relação às meta-análises em rede, foi utilizado o modelo estatístico Bayesiano, ajustado com cadeia de Monte Carlo Markov. Foram consideradas medidas de efeito, como OR, com intervalos de credibilidade de 95%, e estatisticamente significativo $p < 0,05$. As análises estatísticas foram conduzidas com auxílio do software Review Manager, versão 5.3 e do software Addis, versão 1.16.5. **Resultados:** No primeiro capítulo, foram avaliados desfechos de segurança e tolerabilidade do tratamento do TDAH com atomoxetina comparado ao placebo, a partir de meta-análises tradicionais, e, no capítulo 2, desfechos de segurança relacionados a cinco medicamentos por meio de meta-análises em rede. Foi identificado um total de 7487 artigos e, destes, 6 ($n = 2481$) e 10 ($n = 3006$) foram incluídos para análises nos capítulos 1 e 2, respectivamente. Considerando os desfechos do primeiro capítulo, os quais foram agrupados por sistemas, a maioria das meta-análises de eventos adversos relacionados ao sistema nervoso, psiquiátrico, gastrointestinal, sexual, metabólico e gerais, assim como a de segurança considerando sinais vitais, apresentaram diferença estatisticamente significativa a favor do placebo. Os desfechos de tolerabilidade apontaram que o maior número de abandono por eventos adversos, estatisticamente significativo, ocorreu no grupo tratado (OR 0,37 [IC 95% 0,23; 0,59]) e por falta de eficácia no grupo placebo (OR 1,86 [IC 95% 1,26; 2,75]). Através das meta-análises em rede, desfechos analisados no capítulo 2, foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas comparações: Appetite diminuído entre atomoxetina e placebo (OR 0,15 [ICr 95% 0,05; 0,38]) e sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo (OR 0,06 [ICr 95% 0,00; 0,51]); insônia entre atomoxetina e placebo (OR 0,48 [ICr 95% 0,27; 0,88]) e sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo (OR 0,23 [ICr 95% 0,06; 0,76]); sonolência entre atomoxetina e metilfenidato OROS (OR 0,24 [ICr 95% 0,06; 0,97]) e libido diminuída entre atomoxetina e placebo (OR 0,28 [ICr 95% 0,08; 0,90]). **Conclusões:** Foi possível gerar evidências sobre o perfil de segurança e tolerabilidade de

medicamentos para TDAH, apontando que a atomoxetina, quando comparada ao placebo, está mais associada a eventos adversos e, por isso, há maior abandono do tratamento. Outro aspecto que avaliou a tolerabilidade do mesmo foi o abandono por falta de eficácia, em que o grupo placebo apresentou este desfecho com maior frequência, comprovado estatisticamente. A partir de meta-análise em rede (capítulo 2), foi possível evidenciar que a atomoxetina e sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada estão mais envolvidos com os eventos adversos apetite diminuído e insônia, e atomoxetina com sonolência e libido diminuída. Ainda há algumas lacunas a serem preenchidas e mais estudos envolvendo esses medicamentos e análises farmacoeconômicas devem ser conduzidas para subsidiar tomadas de decisão em saúde, direcionando para a escolha da melhor opção terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: TDAH, meta-análise direta, tratamento de múltiplas comparações, eventos adversos, abandono

SAFETY AND TOLERABILITY OF THE DRUG TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN ADULTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Introduction: The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is considered a neurobiological disorder characterized by symptoms of inattention, disorganization, hyperactivity and impulsiveness, and is diagnosed in about 2.5% to 3.4% in adults individuals. The choice of appropriate medical treatment should be based on reliable and quality evidences. **Objectives:** Gather evidences of safety and tolerability of the drugs used in the treatment of ADHD in adult patients without comorbidities associated. **Methodology:** A systematic review was conducted in the databases Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info and International Pharmaceutical Abstracts and updated in June 2016. We included randomized, double-blind and parallel trials, which evaluated the safety and tolerability of the drugs used in the treatment for ADHD. The adverse events reported with the use of atomoxetine were grouped by systems, according to the changes induced in individuals in accordance with MedDRA® dictionary. For traditional meta-analysis of dichotomous outcomes were calculated effect of measures such as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals, using the Mantel-Haenszel statistical method. Continuous outcomes were analyzed using standardized mean difference \pm standard deviation, considering the statistical method Mean difference. Regarding the network meta-analysis, we used the Bayesian statistical model, adjusted chain Monte Carlo Markov. We considered effect of measures as OR with 95% credibility intervals and statistically significant $p < 0.05$. Statistical analyzes were conducted with the assistance of Review Manager software, version 5.3 and Addis software, version 1.16.5. **Results:** In the first chapter, we evaluated safety and tolerability outcomes of treatment of ADHD with atomoxetine compared to placebo, from traditional meta-analysis, and chapter 2 safety outcomes related to five drugs through network meta-analysis. It was identified a total of 7487 articles and, from these, 6 ($n = 2481$) and 10 ($n = 3006$) were included for analysis in chapters 1 and 2, respectively. Considering the outcomes of the first chapter, which were grouped by system, most meta-analyzes of adverse events related to the nervous system, psychiatric, gastrointestinal, sexual, metabolic and general, as well as security considering vital signs showed difference statistically significant in favor of placebo. The tolerability outcomes showed that the highest number of abandonment of treatment by adverse events, statistically significant, occurred in the treated group (OR 0.37 [95% CI 0.23, 0.59]) and lack of efficacy in the placebo group (OR 1.86 [95% CI 1.26, 2.75]). Through the network meta-analysis, outcomes analyzed in chapter 2, statistically significant differences were observed in comparisons: Appetite decreased between atomoxetine and placebo (OR 0.15 [95% ICr 0.05; 0.38]) and mixed amphetamine salts extended-release and placebo (OR 0.06 [95% ICr 0.00; 0.51]); insomnia between atomoxetine and placebo (OR 0.48 [95% ICr 0.27; 0.88]) and mixed amphetamine salts extended-release and placebo (OR 0.23 [95% ICr 0.06, 0.76]); somnolence between atomoxetine and methylphenidate OROS (OR 0.24 [95% ICr 0.06; 0.97]) and libido decreased between atomoxetine and placebo (OR 0.28 [95% ICr 0.08, 0.90]). **Conclusions:** It was possible to generate evidence on the safety and tolerability profile of drugs for ADHD, pointing out that atomoxetine compared to placebo is more associated with adverse events and therefore higher abandonment of treatment. Another aspect that evaluated the tolerability of these drugs was the

abandonment for lack of efficacy, where the placebo group presents this outcome more often statistically confirmed. From meta-analysis network (chapter 2), it became clear that atomoxetine and mixed amphetamines salts extended-release are more involved with adverse events of appetite decreased and insomnia, and atomoxetine with somnolence and libido decreased. There are still some gaps to be filled and further studies involving these drugs and pharmacoeconomic analysis should be conducted to support health decision-making, directing for choosing the best treatment option.

KEYWORDS: ADHD, direct meta-analysis, mixed treatment comparison, adverse events, abandonment

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ABDA	Associação Brasileira do Déficit de Atenção
ADHD	<i>Attention Deficit Disorder with Hyperactivity</i>
ADHD-RS	<i>ADHD Rating Scale</i>
ADHD-RS-IV	<i>ADHD Rating Scale IV</i>
AISRS	<i>Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	Associação Americana de Psiquiatria
ATM	Atomoxetina
BAV	Bavisant
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
BRIEF-A	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult version</i>
BADDS	<i>Brown Attention-Deficit Disorder Scale</i>
BUP	Bupropiona
CAARS	<i>Conners Adult ADHD Rating Scale</i>
CAARS-INV	<i>Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator Rated</i>
CAARS-O:SV	<i>Conners Adult ADHD Rating Scale-Observer: Screening Version</i>
CAARS-S:SV	<i>Conners Adult ADHD Rating Scale-Self: Screening Version</i>
CADDRA	<i>Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-Severity Scale</i>
Conners	<i>Conners Abbreviated Teacher Rating Scale</i>
ATRS	
DART	<i>Dutch Adult Reading Task</i>
DP	Desvio Padrão
DSM	<i>Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAF	<i>Global Assessment of Functioning Scale</i>
GAS	<i>Global Assessment Scale</i>
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
I ²	I-quadrado
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
MAO-A	Monoamino-oxidase tipo A
MAO-B	Monoamino-oxidase tipo B
MEDDRA®	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MTF	Metifenidato
NICE	<i>National Institute for Health & Clinical Excellence</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NR	Não Relatado
OR	<i>Odds Ratio</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OROS	<i>Osmotic Release Oral System</i>
PLA	Placebo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR	Risco Relativo
SD	<i>Standard Deviation</i>
SMA	Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SR	<i>Sustained Release</i>
TDAH	Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	2
1. Objetivo Geral	2
2. Objetivos Específicos	2
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
1. Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade	3
1. 1 O Transtorno	3
1.2. Tratamento medicamentoso	4
1.2.1 Estimulantes cerebrais	4
1.2.1.1 Metilfenidato	5
1.2.1.2 Lisdexanfetamina	7
1.2.1.3 Sais de anfetaminas	8
1.2.1.4 Dexanfetamina	9
1.2.1.5 Pemolina	10
1.2.2 Agentes Noradrenérgicos	10
1.2.2.1 Atomoxetina	10
1.2.3 Antidepressivos	12
1.2.3.1 Antidepressivos tricíclicos	12
1.2.3.2 Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina	12
1.2.3.3 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina/noradrenalina	13
1.2.3.4 Inibidores seletivos da recaptção de dopamina	14
1.2.3.5 Inibidores da monoamino-oxidase	15
1.2.4 Anti-histamínicos	15
1.2.5 Outros	16
1.2.5.1 Agonista alfa-2	16
1.2.5.2 Modafinila	16
1.2.5.3 Metadoxina	17
1.2.5.4 Mecamilamina	17
1.3. Recomendações de diretrizes	17
2. Saúde baseada em evidências	19
2.1 Revisão sistemática	20
2.2 Meta-análise	22
2.2.1 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos	24
CAPÍTULO 1	26
Segurança e tolerabilidade da atomoxetina no tratamento do transtorno de déficit da atenção com hiperatividade em adultos: Uma meta-análise - Revista Pharmacy Practice: Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B3	27
APÊNDICES - CAPÍTULO 1	46
CAPÍTULO 2	70
Segurança do tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos: Uma meta-análise em rede - Revista Pharmacy Practice: QUALIS/CAPES em Ciências Farmacêuticas B3.	71
APÊNDICES DO CAPÍTULO 2	89
CONCLUSÕES GERAIS	113
CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
1. Revisão bibliográfica	116
2. Capítulo 1	130
3. Capítulo 2	137

ANEXOS	145
1. Checklist PRISMA - Capítulo 1	146
2. Checklist PRISMA - Capítulo 2	149

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é classificado como desordem neurológica que compromete o desenvolvimento do indivíduo, com sintomas característicos de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. A maioria dos portadores são crianças e adolescentes, e em adultos a prevalência é estimada em 2,5% a 3,4%. O diagnóstico é clínico, envolvendo uma anamnese completa do paciente e, quando realizado na infância, pode permanecer ao longo da vida em até 65% dos casos.

Intervenções medicamentosas, sociais, psicológicas e comportamentais são recomendadas para o tratamento do TDAH, associadas ou individuais, de acordo com o quadro clínico do paciente e características particulares. Considerando as medidas farmacológicas, a opção de primeira escolha são os psicoestimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, sais de anfetaminas, dexanfetamina, pemolina), e a atomoxetina, um não estimulante cerebral, pode ser utilizada como segunda linha de tratamento. Outros medicamentos, considerados de uso off label, estão disponíveis, como antidepressivos, agonista alfa-2 (clonidina, guanfacina), bavisant, modafinila, metadoxina e mecamilanina. De acordo com seus mecanismos de ação, é possível observar a redução dos sintomas, com melhora na atenção, memória, concentração e função cognitiva. Apesar dos benefícios, eventos adversos são relatados pelos usuários, assim como alterações nos sinais vitais e parâmetros bioquímicos, que podem resultar no abandono do tratamento.

Dentre as opções, deve ser escolhido o medicamento mais adequado para cada perfil de paciente. Estudos têm sido conduzidos, incluindo a população adulta, devido à persistência do transtorno e necessidade de tratamento nessa faixa etária. Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados são importantes, neste contexto, para reunir informações de alta qualidade sobre as intervenções e auxiliar na tomada de decisões clínicas. Dessa forma, o delineamento deste estudo foi conduzido para gerar evidências do tratamento do TDAH em adultos, de modo a proporcionar melhor conduta terapêutica, além de contribuir para a elaboração de políticas públicas, diretrizes e protocolos.

OBJETIVOS

1. Objetivo Geral

- Gerar evidências de segurança e tolerabilidade do tratamento medicamentoso do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos sem comorbidades associadas e, com isso, fornecer uma ferramenta para tomada de decisões clínicas que proporcionem uma melhor conduta terapêutica.

2. Objetivos Específicos

- Realizar revisão sistemática com meta-análises de ensaios clínicos randomizados para avaliar a tolerabilidade da atomoxetina no tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos sem comorbidades associadas;
- Realizar revisão sistemática com meta-análises de ensaios clínicos randomizados para avaliar a segurança de medicamentos utilizados no tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos sem comorbidades associadas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade

1.1 O Transtorno

O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é definido como um distúrbio neurológico que compromete o desenvolvimento do indivíduo. É caracterizado por sintomas de desatenção, desorganização, hiperatividade e/ou impulsividade, persistentes em cenários, como lar, escola, trabalho e ambientes relacionados a outras atividades (APA, 2013). Estima-se que sua prevalência seja de 3,4% a 7,2% em crianças e adolescentes (POLANCZYK *et al.*, 2015; THOMAS *et al.*, 2015) e aproximadamente 2,5% em adultos (SIMON *et al.*, 2009).

O TDAH é classificado em 3 subtipos: inatento (31% a 37%), que se caracteriza por comportamentos predominantes de desatenção; hiperativo/impulsivo (2% a 7%), no qual o indivíduo apresenta em geral sintomas de hiperatividade/impulsividade; e subtipo combinado, cujo paciente apresenta sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade, sendo o subtipo mais prevalente (56% a 62%) (MILLSTEIN *et al.*, 1997; WILENS *et al.*, 2009; APA, 2013).

Os circuitos neuronais relacionados ao transtorno estão localizados no córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo. Estudos mostram que portadores de TDAH possuem alterações na região frontal orbital do cérebro, o que causa o mau funcionamento do circuito de recompensa deste órgão, constatado por meio de neuroimagem funcional. Essas alterações estão relacionadas a uma disfunção da neurotransmissão das catecolaminas, acarretando os sintomas de esquecimento, desatenção, impulsividade, planejamento prejudicado, distração e desorganização (BARKLEY; GRODZINSKY; DUPAUL, 1992; ARNSTEN; LI, 2005; FURUKAWA *et al.*, 2014).

A avaliação dos sintomas é a base do diagnóstico no TDAH, tanto em crianças, adolescentes e adultos, uma vez que não existem marcadores bioquímicos ou fisiológicos para auxiliar neste processo (APA, 2013). Existem dois sistemas diagnósticos que podem ser utilizados, um baseado no “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM), 5ª edição, da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2013) e outro baseado na “Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde”, 10ª revisão, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 2008).

Na avaliação diagnóstica do TDAH em adultos, recomenda-se que o paciente não seja a única fonte de informação. Pais, cônjuge e outros familiares podem fornecer informações valiosas que auxiliam no diagnóstico. Outros aspectos a serem analisados são a identificação do início precoce da manifestação dos sintomas, a presença dos sintomas em diferentes contextos, o comprometimento funcional com interferência em atividades do âmbito profissional, social e familiar e a presença de outros transtornos psiquiátricos (MATTOS *et al.*, 2006).

O tratamento do TDAH é composto por intervenções medicamentosas, sociais, psicológicas e comportamentais. Medidas educacionais devem ser realizadas com o paciente, pais, professores e pessoas próximas do convívio social (COUTO; MELO-JUNIOR; GOMES, 2010; KNOUSE; SAFREN, 2010). Recomenda-se psicoterapia familiar, apoio social, acesso a informações sobre o transtorno, seu prognóstico e maneiras de auxiliar o indivíduo acometido a melhorar e controlar seus sintomas. A psicoterapia individual e familiar, como a Terapia Cognitivo-Comportamental é importante nesse processo e, em casos específicos, principalmente quando existem comorbidades associadas, como dislexia ou disortografia, é recomendado tratamento com fonoaudiólogo (ROHDE; HAPER, 2004; GPUIM, 2012; ABDA, 2016).

Nos últimos anos, pesquisas têm sido conduzidas na busca da melhor evidência clínica para o tratamento medicamentoso do TDAH em adultos (MORIYAMA *et al.*, 2013; EPSTEIN; PATSOPOULOS; WEISER, 2014; MANEETON^a *et al.*, 2014; MANEETON^b *et al.*, 2014; WALKER *et al.*, 2015; BUTTERFIELD *et al.*, 2016; CUNILL *et al.*, 2016). No entanto, faltam informações sumarizadas para facilitar a tomada de decisão no direcionamento do tratamento adequado.

1.2. Tratamento medicamentoso

1.2.1 Estimulantes cerebrais

Os psicoestimulantes são considerados a primeira linha de tratamento farmacológico para o TDAH, sendo representados pelo cloridrato de metilfenidato, lisdexanfetamina, sais de anfetamina, dexanfetamina e pemolina (PATERSON *et al.*, 1999; WILLY *et al.*, 2002; BIEDERMAN; SPENCER; WILENS, 2004; DODSON, 2005; BANASCHEWSKI *et al.*, 2006; WEISLER *et al.*, 2006; NICE, 2009; THAPAR;

COOPER, 2016). O mecanismo de ação é baseado na inibição da recaptação de dopamina, o que provoca aumento nos níveis desse neurotransmissor no tronco cerebral, mesencéfalo e córtex frontal, resultando na melhora da atenção, concentração, memória e função cognitiva de pacientes com TDAH (BARKLEY; GRODZINSKY; DUPAUL, 1992; MAUL; ADVOKAT, 2013; BOLEA-ALAMAÑAC *et al.*, 2014; GOLMIRZAEI *et al.*, 2016). Diferentes ensaios clínicos randomizados foram delineados com o intuito de verificar a eficácia e segurança destes medicamentos, sendo a maioria patrocinada pela indústria farmacêutica (PATERSON *et al.*, 1999; WEISLER *et al.*, 2006; BIEDERMAN *et al.*, 2007; ADLER *et al.*, 2008; CHRONIS-TUSCANO *et al.*, 2008; SPENCER *et al.*, 2008; ADLER *et al.*, 2009; PENNICK, 2010; BIEDERMAN, 2012; SCHELLEMAN *et al.*, 2012; ADLER *et al.*, 2013; TAKAHASHI *et al.*, 2014, BUSHE *et al.*, 2016).

1.2.1.1 Metilfenidato

O metilfenidato constitui o estimulante cerebral mais amplamente utilizado no Brasil e no mundo. No Brasil, este medicamento consta na lista A3, de notificação de receita A e encontram-se apresentações de liberação imediata (ação curta) e prolongada (ação longa), como por meio de liberação de sistema osmótico (OROS) (RÖSLER *et al.*, 2009; VENANCIO; PAIVA; TOMA, 2013; ANVISA, 2016).

Relatórios gerados pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) do Brasil têm apontado um aumento crescente do consumo de metilfenidato (BRASIL, 2009; BRASIL, 2012). Recentemente, estudo que levantou dados de prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial detectou que 76 (19,0%) dos municípios do estado do Paraná realizaram este processo para a liberação de pelo menos 26 medicamentos para o tratamento do TDAH (VIRTUOSO, 2016). Destes, o metilfenidato comprimido 10 mg foi o principal medicamento solicitado, tanto para o transtorno isolado (67,9%) como quando em comorbidade (55,6%).

Estudos mostram que o metilfenidato tem sido utilizado para fins não terapêuticos, justificado por aprimoramento neurocognitivo, aumento de foco, concentração, autoconfiança, aprendizado e uso recreativo. Ainda são poucos os estudos que analisam prejuízos causados pelo uso indiscriminado desses medicamentos a médio e longo prazo (MCCABE; TETER; BOYD, 2006; TETER *et al.*, 2006; ORTEGA *et al.*, 2010; LAGE *et al.*, 2015).

Nos diferentes estudos que avaliaram a eficácia do metilfenidato no TDAH em adultos, as doses testadas variaram de 10 a 60 mg/dia para a apresentação de liberação prolongada (RÖSLER *et al.*, 2009) e de 18 a 108 mg/dia para a apresentação OROS (CHRONIS-TUSCANO *et al.*, 2008; ADLER *et al.*, 2009; TAKAHASHI *et al.*, 2014), sendo que o nível de resposta parece ser dose dependente. Quando apresentada a classificação do TDAH, a maioria dos pacientes analisados nos estudos foi do subtipo combinado e a duração do tratamento foi de 2 a 24 semanas, não havendo nenhum estudo controlado, em longo prazo, com adultos.

Estudo duplo-cego, realizado no Japão, randomizou 284 pacientes durante 8 semanas para avaliar a eficácia e segurança do metilfenidato OROS (TAKAHASHI *et al.*, 2014). Na avaliação dos scores das escalas de eficácia Conners Adult ADHD Rating Scale-Observer: Screening Version (CAARS-O:SV) e Conners Adult ADHD Rating Scale-Self: Screening Version (CAARS-S:SV), verificou-se uma melhora significativamente considerável no grupo tratado. A incidência de eventos adversos foi de 81,8% no grupo tratado com metilfenidato e apenas 53,9% no grupo placebo, sendo que a maioria (39,9%) referiu diminuição do apetite. Palpitações (18,2%), nasofaringite (16,8%), náusea (14,7%), sede (14,0%) e insônia (10,5%) foram outros eventos adversos referidos com o tratamento.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia do metilfenidato OROS em adultos por um período médio de 7 semanas mostrou redução dos sintomas dos pacientes, mensurado pela escala Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) total score e Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), apontando eficácia no tratamento. Não foram reportadas mortes e eventos adversos sérios, mas 93 pacientes (84,5%) reportaram algum evento adverso, com maior incidência em apetite diminuído (25,5%), dor de cabeça (25,5%), boca seca (20,0%), ansiedade (16,4%), náusea (12,7%) e aumento da pressão arterial (10,0%) (ADLER *et al.*, 2009).

Uma network de 14 ensaios clínicos randomizados, com seguimento superior a 12 semanas, comparou o tamanho do efeito do metilfenidato OROS e atomoxetina e evidenciou que o tratamento ativo se mostrou superior ao placebo, para ambos os fármacos. Para atomoxetina versus placebo, o tamanho do efeito foi de (SMD 0,46 [ICr 95% 0,36; 0,56]) e, para metilfenidato OROS versus placebo, foi de (SMD 0,51 [ICr 95% 0,40; 0,63]), não havendo diferenças significativas entre os fármacos.

Igualmente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos com relação às taxas de descontinuação (BUSHE *et al.*, 2016).

Efeitos cardiovasculares adversos consequentes à administração de estimulantes cerebrais foram observados em diferentes estudos. Em uma meta-análise de 10 ensaios clínicos controlados, que compilou análise de 2665 pacientes, foi verificada associação entre o uso desses agentes com aumento na frequência cardíaca (5,7 bpm) e na pressão arterial sistólica (2,0 mmHg), estatisticamente significativa, quando comparado a placebo (MICK; MCMANUS; GOLDBERG, 2013). Um estudo de coorte associou o uso do metilfenidato com um aumento da taxa de risco de arritmia ventricular ou morte súbita em 1,84 vezes [IC 95% 1,33; 2,55], e uma taxa de risco de 1,74 [IC 95% 1,60; 1,89] para as causas de morte entre novos indivíduos que usaram o medicamento (SCHELLEMAN *et al.*, 2012). Uma meta-análise de 61 estudos de coorte, envolvendo 958074 indivíduos, demonstrou a relação entre os níveis de pressão arterial e incidência de eventos cardiovasculares. O estudo revelou que a pressão arterial é um fator de risco independente e que, em casos de elevação a partir de 115 e 75 mmHg para a pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, está associado aumento de taxas de mortalidade por doença cardíaca sistêmica e acidente vascular cerebral (LEWINGTON *et al.*, 2002).

1.2.1.2 Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é a primeira pró-droga destinada para tratamento do TDAH. Após sua administração oral, a molécula é convertida em l-lisina e em d-anfetamina, substância ativa que promove o efeito terapêutico esperado. A absorção e conversão da molécula não são afetados pela variação do pH gástrico (BIEDERMAN *et al.*, 2007; GOODMAN, 2010; PENNICK, 2010). É considerada a segunda opção para aqueles que não responderam ao uso de metilfenidato (MAUL; ADVOKAT, 2013).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou seu uso em crianças de 6 a 12 anos de idade em 2010 e consta na lista A3, de notificação de receita A (ANVISA, 2016). No mesmo ano, foi aprovada pela Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA, 2012) para pacientes adolescentes e adultos, sendo que a liberação para pacientes de 6 a 12 anos de idade já tinha ocorrido em 2009. Em 2013, foi autorizada sua comercialização na Europa, Reino Unido e Austrália. As apresentações encontradas no Brasil são de 20 a 70 mg e seus efeitos permanecem por 13 horas em crianças e

por 14 horas em adultos (BIEDERMAN *et al.*, 2007; GOODMAN, 2010; PENNICK, 2010; WHO, 2014).

Meta-análise de 5 ensaios clínicos randomizados (806 pacientes), de 4 a 14 semanas de tratamento, revelou que a lisdexanfetamina (30 a 70 mg/dia) mostrou-se uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada por pacientes adultos com TDAH, quando comparada ao placebo (MANEETON^b *et al.*, 2014). A eficácia mensurada pela escala ADHD Rating Scale (ADHD-RS) foi estatisticamente significativa entre os grupos (OR -0,97 [IC 95% -1,15; -0,78]). O estudo também mostrou resultados positivos com a lisdexanfetamina, na melhora de função executiva medida pela escala Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult version (BRIEF-A), quando comparada a placebo (OR -9,20 [IC 95% -14,11; -4,29]). Contudo, a análise conjunta dos estudos não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre a lisdexanfetamina e placebo, com relação à taxa de descontinuação e à taxa de descontinuação por evento adverso.

A lisdexanfetamina também está associada à melhora do comportamento de direção em adultos com 18 a 26 anos de idade com TDAH (BIEDERMAN *et al.*, 2012). Estudo que avaliou a eficácia da lisdexanfetamina comparado a placebo mostrou taxa de resposta de 68,0% e 27,0%, respectivamente ($p = 0,001$). Foram relatados eventos adversos, como diminuição do apetite, mucosa seca, tensão, agitação.

Em relação à segurança, os eventos adversos comuns mais relatados em um ensaio clínico randomizado (ADLER *et al.*, 2013) foram apetite diminuído (32,9%), boca seca (31,6%), dor de cabeça (25,3%), insônia (22,8%), irritabilidade (10,1%) e perda de peso (10,1%). Em dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração de 4 e 10 semanas, verificou-se aumento de 0,3 a 2,6 mmHg na pressão arterial sistólica e de 0,8 a 1,7 mmHg na diastólica com a administração da lisdexanfetamina, comparada a placebo, bem como aumento de 2,8 a 5,4 bpm na frequência cardíaca (ADLER *et al.*, 2008; ADLER *et al.*, 2013).

1.2.1.3 Sais de anfetaminas

A representação de sais mistos de anfetaminas de liberação modificada não está disponível no Reino Unido (SIGN, 2009). No Brasil, anfetaminas fazem parte da lista A3, das substâncias psicotrópicas, sujeitas a notificação de receita A (ANVISA, 2016). Doses de sais de anfetaminas de liberação prolongada (20, 40, 60 mg/dia) foram comparadas em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, o qual concluiu

que o medicamento é eficaz e seguro para tratar adultos com TDAH, com controle dos sintomas por até 12 horas (WEISLER *et al.*, 2006). Todas as doses avaliadas resultaram em melhoria dos sintomas (redução $\geq 30\%$ na pontuação do score total da escala ADHD-RS). Os resultados alcançados foram de 74%, 80%, 82% e 61% para os indivíduos que receberam 20, 40, 60 mg/dia e placebo, respectivamente. A maior incidência de eventos adversos foi boca seca (27,4%), seguido de apetite diminuído (25,5%), insônia (23,9%) e dor de cabeça (23,6%). Eventos adversos sérios não foram relatados.

Pesquisadores analisaram a eficácia e segurança de sais mistos de anfetaminas, comparadas a placebo, em indivíduos com TDAH do subtipo combinado (70,6%), desatento (26,5%) e hiperativo/impulsivo (2,9%) (SPENCER *et al.*, 2008). O estudo obteve resultados estatisticamente significativos quanto à eficácia, medida pela escala ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV). Houve redução média no score de $14,3 \pm 12,1$ para o grupo tratado com a anfetamina e de apenas $6,3 \pm 11,2$ para o grupo placebo. Na avaliação pela escala Brown Attention-Deficit Disorder Scale (BADDS), também houve melhora significativa ($p < 0,0001$) no grupo que administrou o medicamento com relação a placebo, com redução média de $22,3 \pm 25,7$ e $7,1 \pm 20,6$ no score da escala, respectivamente. O estudo também verificou que 122 (89,1%) pacientes tratados com os sais mistos de anfetaminas e 86 (63,7%) do grupo placebo reportaram pelo menos um evento adverso, sendo insônia (29,2%) o evento mais referido no grupo tratado. Boca seca (22,6%), apetite diminuído (19,7%), dor de cabeça (18,2%) e perda de peso (13,1%) foram outros eventos relatados.

1.2.1.4 Dexanfetamina

Este medicamento é disponível no Reino Unido (SIGN, 2009) e, no Brasil, encontra-se inserido na lista A3 das substâncias psicotrópicas, sujeita à notificação de receita A (ANVISA, 2016). O primeiro estudo que avaliou a eficácia da dexanfetamina em adultos com TDAH foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 51 indivíduos sem comorbidade atual de distúrbio de humor ou abuso de substâncias (PATERSON *et al.*, 1999). Os resultados apontaram que o uso diário de dexanfetamina foi benéfico no grupo tratado após 6 semanas e que o efeito foi similar em todas as faixas etárias e sexo. Os eventos adversos relatados foram: distúrbio do sono, boca seca e sede. Foi verificada redução do peso em 21

(91,0%) participantes do grupo tratado, média de 3,6 Kg em relação ao peso basal ($p < 0,001$).

Usuários recreativos de dexamfetamina comparados a indivíduos saudáveis foram avaliados em um estudo (SCHOUW, 2013), que mostrou associação do uso do medicamento com prejuízo na função executiva e memória, quando avaliada pelo teste de avaliação do comportamento Dutch Adult Reading Task (DART). Em outro estudo, os efeitos do uso recreativo da dexamfetamina foram avaliados por alterações do sistema dopaminérgico, por meio de ressonância magnética (SCHRANTEE *et al.*, 2015). A conclusão dos autores foi de que seu uso recreativo está associado a alterações funcionais do sistema dopaminérgico e destaca a importância de estudos futuros com relevância científica, uma vez que o medicamento é considerado uma opção para o tratamento do TDAH.

1.2.1.5 Pemolina

Este medicamento encontra-se no Brasil inserido na lista B1 das substâncias psicotrópicas, sujeita à notificação de receita B (ANVISA, 2016). Em 1975, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TDAH. Um estudo de coorte nos Estados Unidos foi conduzido no período de janeiro de 1998 a março de 2000, envolvendo 1308 pacientes com prescrição de pemolina, com indicação principal para o tratamento do TDAH (WILLY *et al.*, 2002). Os autores concluíram que o mesmo foi utilizado como terapia de primeira escolha, mas que em nenhum dos usuários foi respeitada a recomendação de monitorização de enzimas hepáticas periodicamente, a qual deve ser realizada devido ao risco de hepatotoxicidade.

1.2.2 Agentes Noradrenérgicos

1.2.2.1 Atomoxetina

O representante desta classe medicamentosa é a atomoxetina, o primeiro não estimulante cerebral aprovado pelo FDA para o tratamento do TDAH em crianças maiores de seis anos, adolescentes e adultos (BANASCHEWSKI *et al.*, 2004; VAUGHAN; FEGERT; KRATOCHVIL, 2009). No Brasil, este medicamento não está disponível para o comércio, apesar de constar na Lista A3 da RDC 87 de 28 de junho de 2016 (ANVISA, 2016). É uma opção terapêutica para adultos nos Estados

Unidos (FREDRIKSEN; PELEIKIS, 2015), Japão, Coréia do Sul e Taiwan (GOTO *et al.*, 2012). No Reino Unido, seu uso é autorizado em adultos diagnosticados com TDAH e que iniciaram o tratamento na infância (NICE, 2009).

O mecanismo de ação deste medicamento ocorre por meio da inibição seletiva da recaptação de noradrenalina, com consequente aumento na concentração extracelular deste neurotransmissor no córtex pré-frontal. Diferentemente do metilfenidato, não ocorre o aumento de dopamina no núcleo estriado e accumbens, por isso, a estimulação cerebral não ocorre (BYMASTER *et al.*, 2002; CHIARA *et al.*, 2004; MCDONAGH *et al.*, 2007). Pesquisadores avaliaram a possibilidade de abuso da atomoxetina (45 - 180 mg), comparando-a com placebo, metilfenidato (90 mg), ferretina (60 mg) e desepamina (100 e 200 mg) em 46 indivíduos com histórico de abuso de psicoestimulantes. A conclusão foi que o perfil da atomoxetina não é de dependência, portanto, é menor a probabilidade de abuso (JASINSKI *et al.*, 2008).

Em uma meta-análise que reuniu ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com comparação da atomoxetina e placebo em adultos com TDAH, evidenciou-se eficácia, constatada na taxa de resposta clínica e tamanho do efeito. Os resultados analisados foram obtidos de 6 estudos de curto período (10 a 16 semanas) e de 3 de médio período (24 semanas), em uma população total de 1961 pacientes (ASHERSON *et al.*, 2014). Ressalta-se que todos os estudos incluídos foram patrocinados por indústria farmacêutica.

Pesquisadores analisaram a segurança e tolerabilidade a partir de 15 ensaios clínicos, que avaliaram os efeitos da administração da atomoxetina em 4829 pacientes com TDAH, sendo 69,1% do subtipo combinado, e 29,2% e 1,7% dos subtipos inatento e hiperativo/impulsivo, respectivamente (CAMPOREALE *et al.*, 2015). Os efeitos adversos mais frequentes foram: náusea (26,7%), boca seca (18,4%), dor de cabeça (16,3%), diminuição do apetite (14,9%), insônia (11,3%), fadiga (10,8%) e disfunção erétil (9,0%). Houve também aumento da frequência cardíaca (5,2 bpm), pressão arterial sistólica (2 mmHg) e pressão arterial diastólica (1,9 mmHg). Náusea (2,2%), disfunção erétil (1,4%), fadiga (0,7%) e insônia (0,6%), além de fibrilação atrial, abuso de álcool, bradicinesia, hemorragia, alucinação auditiva e diverticulite constituíram as causas de descontinuação nos estudos.

1.2.3 Antidepressivos

1.2.3.1 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos são responsáveis por bloquear a recaptação de monoaminas, como noradrenalina, dopamina e serotonina, tornando-se uma opção terapêutica para o tratamento de TDAH (BIEDERMAN; SPENCER; WILENS, 2004; NICE, 2009; KOOIJ *et al.*, 2010). Estudos para a avaliação do TDAH em adultos foram realizados com imipramina, desipramina e nortriptilina, medicamentos comercializados no Brasil (ANVISA, 2016).

Pesquisadores avaliaram o efeito da imipramina em associação com clordiazepóxido (ansiolítico) no tratamento do TDAH e concluíram que esta opção pode ser eficaz, uma vez que 100 (71,4%) pacientes apresentaram redução dos sintomas, como ansiedade, padrão de sono, desatenção e hiperatividade e 40 (28,6%) apresentaram controle parcial de desatenção e hiperatividade (TOPCZEWSKI, 2014). Todos os pacientes foram submetidos a análises neurológicas pelo mesmo avaliador, em uma clínica, e receberam acompanhamento durante o tratamento. A avaliação da eficácia foi por meio de relato dos pacientes, pais, profissionais da escola e dos envolvidos no tratamento.

Um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da desipramina em pacientes adultos com TDAH e outras desordens psiquiátricas mostrou que a maioria dos pacientes que respondeu ao tratamento escolheu continuar com a medicação até o final do estudo. Foi detectada uma diferença significativa entre os grupos, sendo que houve redução de 12 dos 14 sintomas apresentados, e melhora da desatenção, impulsividade e hiperatividade. Os efeitos adversos comuns foram: boca seca (47%), constipação (32%), tontura (32%) e insônia (21%), no grupo tratado (WILENS *et al.*, 1996). Porém, é importante salientar que se trata de um estudo pequeno (n = 41). Assim, há a necessidade de estudos que avaliem os efeitos desse fármaco em um maior número de pacientes, sobretudo na comparação com outros agentes com maior tradição de uso no TDAH, para que possa ser utilizado com segurança na prática clínica do tratamento deste transtorno.

1.2.3.2 Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina

A reboxetina é um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina, que se revelou seguro e que pode ser utilizado para casos de adultos com TDAH. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que envolveu apenas 40 pacientes, avaliou o efeito

da reboxetina comparada a placebo, durante 6 semanas de tratamento, por meio das escalas CAARS-S:SV, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) e Global Assessment of Functioning Scale (GAF). Após 6 semanas, houve diminuição das subescalas do Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) (inatento e hiperativo/impulsivo) no grupo alocado para reboxetina, bem como melhora nos resultados do CGI-S e GAF (RIAHI *et al.*, 2010).

Meta-análise de ensaios clínicos controlados e estudos não controlados apoiam a eficácia do medicamento para o tratamento do TDAH em pacientes sem comorbidades, como transtornos psiquiátricos e retardo mental, além de ser considerado bem tolerado por seus usuários, sendo que os efeitos adversos aparecem principalmente no início do tratamento (GHANIZADEH, 2014). Estudos envolvendo amostras maiores, duplo-cego e randomizados, e com avaliação em período de tempo prolongado devem ser realizados para fundamentar com mais clareza sua utilidade clínica no TDAH em adultos.

1.2.3.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina/noradrenalina

Venlafaxina é um antidepressivo que age através da recaptação de noradrenalina e serotonina. Em um estudo que comparou o seu uso a placebo em adultos com TDAH, não foi possível concluir sobre a superioridade de eficácia da venlafaxina. Neste ensaio clínico randomizado, não foram relatados efeitos adversos sérios, mas boca seca foi considerada o efeito adverso mais comum, relatado por 50% dos pacientes no grupo tratado e 30% do grupo controle (AMIRI *et al.*, 2012). Muitas das evidências que sugerem a eficácia deste fármaco no TDAH são obtidas de estudos open-label (HEDGES *et al.*, 1995; FINDLING *et al.*, 1996). Assim, mais estudos, com delineamentos duplo-cegos, devem ser conduzidos para que tal fármaco seja utilizado no tratamento do TDAH.

Outra opção terapêutica desta classe é a duloxetina, embora sejam escassos os estudos de avaliação da eficácia no TDAH em adultos. Durante seis semanas, um ensaio clínico randomizado, com 24 participantes com TDAH, 50,0% com o subtipo inatento e 50,0% combinado, avaliou a eficácia do fármaco, na dose de 60mg, uma vez ao dia. Houve redução dos sintomas do transtorno quando comparados ao grupo placebo, principalmente impulsividade e labilidade emocional. Este estudo declarou conflito de interesse com indústria farmacêutica (BILODEAU *et al.*, 2014).

1.2.3.4 Inibidores seletivos da recaptção de dopamina

Poucos estudos de avaliação de eficácia foram realizados com bupropiona, um inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina e dopamina, que é prescrito no Brasil para o tratamento do TDAH e consta na lista C1, de outras substâncias sujeitas a controle especial (ABDA, 2016; ANVISA, 2016). Alguns destes foram patrocinados pela indústria farmacêutica (KUPERMAN *et al.*, 2001; REIMHERR *et al.*, 2005; HAMEDI *et al.*, 2014). Em geral, trata-se de estudos com amostras pequenas, o que não permite maiores conclusões sobre os resultados.

Um ensaio clínico randomizado (HAMEDI, *et al.*, 2014) utilizou a escala CAARS para avaliar a eficácia da bupropiona (75 a 150 mg/dia) em 42 adultos com TDAH, sendo que o grupo tratado mostrou melhora significativa ($p = 0,037$). Os eventos adversos mais relatados pelo grupo ativo foram: fadiga (57,1%), agitação (57,1%), sonolência (52,4%), ansiedade, insônia, palpitação e suor, com 42,9% em cada.

Pesquisadores analisaram a eficácia da bupropiona SR (sustained-release), metilfenidato e placebo no tratamento de adultos diagnosticados com TDAH, durante um período de 7 semanas de randomização (KUPERMAN, *et al.*, 2001). A adesão dos pacientes foi controlada a partir da contagem dos comprimidos e dosagem plasmática do fármaco. Por meio da escala Clinical Global Impression (CGI), verificou-se que 64% responderam ao tratamento com bupropiona, 50% com metilfenidato e 27% com placebo. Pelo menos um evento adverso referido foi identificado em 69%, 75% e 67% dos pacientes dos grupos bupropiona, metilfenidato e placebo, respectivamente.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, avaliou a eficácia da bupropiona SR durante 6 semanas (REIMHERR, *et al.*, 2005). Os autores concluíram que, apesar de o medicamento provocar redução nos sintomas do transtorno e ser bem tolerado, os dados não foram significativos, indicando que mais estudos são necessários.

Quando comparada com metilfenidato, a bupropiona apresenta um menor risco de abuso potencial de substância (SIMMLER; WANDELER; LIECHTI, 2013). O perfil de eventos adversos da bupropiona é bastante satisfatório, contudo, doses elevadas parecem correlacionar-se a um aumento de incidência de episódios convulsivos. Recomendam-se doses de, no máximo, 400mg/dia (SEGENREICH; MATTOS, 2004).

1.2.3.5 Inibidores da monoamino-oxidase

Selegilina é um inibidor da monoamino-oxidase, enzima encontrada em duas formas, monoamino-oxidase tipo A (MAO-A) e tipo B (MAO-B). Um ensaio clínico randomizado financiado pela indústria farmacêutica, de 6 semanas de duração, comparou os efeitos de baixa (20 mg/dia) e alta (60 mg/dia) dose de selegilina em 24 adultos com TDAH sem comorbidades, além do grupo placebo (ERNST *et al.*, 1996). Todos os pacientes foram orientados a fazer uma dieta padrão, pobre em tiramina durante o estudo. Selegilina não se mostrou melhor que placebo na redução dos sintomas do TDAH, medidos pelo Conners Abbreviated Teacher Rating Scale (Conners ATRS), CGI-S, HAM-D, Beck Depression Inventory (BDI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e Global Assessment Scale (GAS). Eventos adversos foram mais frequentes com altas doses de selegilina, em especial tontura (83%), dificuldades no sono (78%), boca seca (78%), dificuldade urinária (44%), constipação (33%) e problema sexual (11%).

1.2.4 Anti-histamínicos

Evidências de ensaios pré-clínicos sugeriram que os antagonistas histamínicos H₃ poderiam trazer benefícios no tratamento de adultos com TDAH (ESBENSHADE; FOX; COWART, 2006; RADDATZ *et al.*, 2012). Tal classe é responsável por aumentar a liberação de neurotransmissores importantes no sistema nervoso central, que modulam processos como a cognição (VOHORA; BHOWMIK, 2012). Bavisant constitui um antagonista altamente seletivo, que apresentou efeitos significativos no aumento da atenção, memória e vigilância em ensaios pré-clínicos.

Um ensaio clínico de fase IIb, randomizado, duplo-cego, conduzido em 37 centros dos Estados Unidos, avaliou o efeito de 3 doses de bavisant (1, 3 e 10 mg/dia), comparados a placebo, atomoxetina (80 mg/dia) e metilfenidato OROS (54 mg/dia), durante 42 dias, em adultos com TDAH (WEISLER, 2012). Foram randomizados 430 pacientes e 335 finalizaram o estudo, sendo a maioria diagnosticada com o subtipo combinado. O desfecho primário foi alteração na escala ADHD-RS-IV, a qual resultou em redução no score de $8,8 \pm 11,74$ para o grupo placebo, $9,3 \pm 11,66$, $11,2 \pm 11,09$ e $12,2 \pm 11,79$ para as doses 1mg/dia, 3 mg/dia e 10 mg/dia, respectivamente. O grupo da atomoxetina obteve redução de $15,3 \pm 14,52$ e o do metilfenidato OROS de $15,7 \pm 13,39$.

1.2.5 Outros

1.2.5.1 Agonista alfa-2

A clonidina e guanfacina são anti-hipertensivos agonista alfa-2, que atuam no córtex pré-frontal, melhorando as funções executivas do indivíduo, como memória de trabalho, controle comportamental e distração (MARKOWITZ; PATRICK, 2001; ARNSTEN; LI, 2005). A clonidina é considerada uma opção disponível no Brasil para tratamento do TDAH (ABDA, 2016). Poucas evidências foram encontradas sobre a eficácia da clonidina na redução dos sintomas do TDAH em adultos, porém, estudos sugerem que pode reduzir sintomas de TDAH em crianças (PALUMBO *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2012).

Sedação e frequência cardíaca diminuída são exemplos de eventos adversos comuns da clonidina (PALUMBO *et al.*, 2008; NICE, 2009). Já a guanfacina associa-se a dor de cabeça, boca seca e fadiga (STRANGE, 2008). Um ensaio clínico randomizado comparou grupos de adultos com TDAH, tratados com guanfacina, dextroanfetamina e placebo. Em relação à eficácia, a guanfacina foi superior ao placebo e demonstrou similaridade quando comparada ao psicoestimulante, mesmo com diferenças em alguns aspectos, como a motivação, e foi bem tolerada pelos pacientes (TAYLOR; RUSSO, 2001).

1.2.5.2 Modafinila

O medicamento modafinila é aprovado pelo FDA para o tratamento de narcolepsia, apneia do sono obstrutiva/hipopneia (LINDSAY; GUDELSKY; HEATON, 2006), e, no Brasil, consta na lista A3, de notificação de receita A (ANVISA, 2016). Seu efeito não está relacionado à ação dopaminérgica, mas sim com atividade neuronal no núcleo tuberomamilar, área de orexina A e B perifornical, e aumento da histamina, células envolvidas com o controle do estado de vigília (SCAMMELL *et al.*, 2000; ISHIZUKA *et al.*, 2003; SWANSON, 2003; ANVISA, 2016). Uma revisão agrupou quatro ensaios clínicos que avaliaram seu benefício nos sintomas causados pelo TDAH, nos quais os dados sugerem eficácia em crianças e adultos e melhora nas funções cognitivas (LINDSAY; GUDELSKY; HEATON, 2006). É considerado uma opção para casos que o tratamento de primeira escolha não seja tolerado pelo paciente e pode ser prescrito no Brasil. Dessa forma, estudos a longo prazo são necessários e importantes para decisão clínica (TURNER, 2006; ABDA, 2016).

1.2.5.3 Metadoxina

Metadoxina é um sal de par iônico de piridoxina (vitamina B6) e 2-pirrolidona-5-carboxilato de etilo. Ensaios pré-clínicos indicam que pode aumentar os níveis de dopamina do estriado, o que a torna interessante para o tratamento do TDAH (FORNAI *et al.*, 1993). Pesquisadores, com base em resultados preliminares de estudos de fase IIa, conduziram o estudo de fase IIb com metadoxina de ação prolongada (MG01C1) e randomizaram 120 adultos com TDAH, 60,0% e 55,0% diagnosticados com o subtipo combinado no grupo tratado e placebo, respectivamente, por 6 semanas. Os autores declararam potenciais conflitos de interesse (MANOR, 2012). O desfecho primário foi mudança na escala Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator Rated (CAARS-INV). Verificou-se melhora significativa nos sintomas do transtorno em relação ao grupo placebo. Não foram relatados eventos adversos sérios e 95% do grupo tratado completou o estudo.

1.2.5.4 Mecamilamina

Mecamilamina é um antagonista nicotínico não competitivo com efeitos na função cognitiva (TERRY; BUCCAFUSCO; PRENDERGAST, 1999; DUMAS *et al.*, 2008). O primeiro estudo que testou a hipótese do efeito cognitivo e comportamental em humanos, quando administrado em doses ultra baixas (0,2 mg, 0,5 mg e 1,0 mg), utilizou como participantes adultos com TDAH do subtipo combinado (POTTER; RYAN; NEWHOUSE, 2009). Os testes cognitivos foram realizados após 150 minutos da administração oral do medicamento. Efeitos na memória foram alcançados com a dose de 0,5 mg em todos os testes quando comparado ao grupo placebo, porém, não melhorou os sintomas cognitivos. Não houve efeitos significativos nos sinais vitais, como pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca.

1.3. Recomendações de diretrizes

Em diferentes diretrizes, a orientação para a escolha do tratamento do TDAH em adultos é feita com base na prática clínica e frequentemente fundamentada sob inferência de resultados de estudos realizados em crianças e adolescentes. A CADDRA recomenda alguns critérios para a seleção de medicamento para tratamento do TDHD em adulto (CADDRA, 2012). Em relação ao paciente, deve-se considerar a idade, variação individual, subtipos do TDAH (combinado, predominantemente inatento, predominantemente hiperativo/impulsivo), presença de

comorbidades, como desordem psiquiátrica, e outros. Com relação aos aspectos intrínsecos ao medicamento, deve-se considerar: histórico familiar de uso, duração do efeito, efeitos adversos, velocidade de ação, acessibilidade, uso de outros medicamentos para tratamento específico ou uso indevido.

O National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) recomenda que, ao iniciar o tratamento medicamentoso, parâmetros biológicos e bioquímicos, como altura, peso, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, e exames de sangue e específicos, como o eletroencefalograma, devem ser avaliados. Da mesma forma, recomenda análise minuciosa da saúde mental e social do indivíduo e do risco de abuso e dependência de substâncias e drogas (NICE, 2009).

Em casos de comorbidades associadas, o tratamento deve ser escolhido de acordo com o tipo e severidade destas. O profissional clínico deve realizar um acompanhamento especializado e definir qual condição tratar em primeiro lugar. Deve-se analisar possível agrave dos sintomas do TDAH, como em casos de dificuldade de aprendizagem (KOOIJ *et al.*, 2010; BOLEA-ALAMAÑAC *et al.*, 2014).

No Brasil, no documento “Diretrizes e algoritmo para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta”, de 2005 (GREVET; ROHDE, 2005), assume-se que a definição no algoritmo em adultos é embasada na prática clínica por falta de evidências provenientes de ensaios clínicos bem conduzidos. É evidente que, nos últimos anos, muitos estudos foram conduzidos e produziram resultados que podem nortear as decisões clínicas neste contexto.

Embora as primeiras evidências sobre o tratamento medicamentoso do TDAH sejam provenientes de estudos conduzidos em crianças e adolescentes, são crescentes os dados de estudos em adultos, dada a persistência do transtorno na fase adulta e necessidade de tratamento também nessa faixa etária. Contudo, são escassos os estudos com delineamento duplo-cego, paralelo, controlados por placebo nesse contexto. Muitos estudos envolveram amostras pequenas, sem definição do cálculo do tamanho de amostra na metodologia do estudo, o que limita a inferência dos resultados para populações maiores. Ademais, muitos estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, e, portanto, não os isenta da ocorrência de viés corporativo na condução do estudo e na interpretação dos resultados. Todas essas limitações explicam em parte as orientações generalizadas sobre o assunto apresentado por diretrizes até o momento. Assim, é notória a necessidade de estudos clínicos, metodologicamente confiáveis, de avaliação da

eficácia e segurança no tratamento medicamentoso do TDAH, para subsidiar a elaboração de diretrizes com orientações claras sobre a real evidência para prática clínica.

2. Saúde baseada em evidências

Com o aumento de informações publicadas na área da saúde, tornou-se necessária uma forma de agrupar as evidências geradas para facilitar o acesso e interpretação pelos profissionais, assim como sua aplicação na prática clínica, gestão e elaboração de políticas de saúde (CORDEIRO *et al.*, 2007; DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI, BERTOLOZZI, 2011). Nesse contexto, surgiu o conceito de Saúde e Medicina Baseada em Evidências, o qual representa uma relação direta entre ciência e prática clínica, considerando que, de acordo com as melhores evidências científicas, devem se basear as decisões dos profissionais de saúde (LOPES, 2000; GUAUDARD, 2008).

Os profissionais devem ser capazes de escolher a fonte de informação e conseguir realizar um elo com o manejo clínico do paciente para tomada de decisão (LOPES, 2000). Disciplinas, como epidemiologia clínica, metodologia científica, estatística, informática, além de métodos didáticos voltados a estes conceitos são importantes nas universidades, para melhorar a qualidade dos serviços e atendimento aos pacientes, de forma ética, correta e embasada cientificamente (LOPES, 2000; WANNMACHER; FUCHS, 2000).

Três princípios importantes estão relacionados com a aplicação da medicina baseada em evidências. O primeiro é que a assistência à saúde de alta qualidade é baseada em informações clínicas e objetivas significantes. A existência de uma hierarquia de evidências é determinada como segundo princípio. Recomenda-se utilizar a evidência de nível mais elevado possível e saber qual o nível de evidência que baseia uma decisão clínica. O terceiro é que decisões clínicas e recomendações não devem ser tomadas apenas baseadas em dados científicos. Devem ser consideradas as informações clínicas em conjunto a um julgamento clínico bem fundamentado, além das percepções dos pacientes sobre a relevância das intervenções e seus resultados (NORENSTROM, 2008).

2.1 Revisão sistemática

Um tipo de delineamento de pesquisa importante para a área da saúde é a revisão sistemática, estudo retrospectivo secundário, que avalia, de forma simultânea, um conjunto de dados de estudos primários e transforma a informação isolada em conhecimento fundamentado, que pode ser aplicado às intervenções na saúde (ATALLAH; CASTRO, 1997; COOK; MULROW; HAYNES, 1997; BERWANGER *et al.*, 2007). Com o intuito de permitir o acesso dos profissionais às evidências científicas geradas por este tipo de trabalho, foi criada, em 1992, a Colaboração Cochrane no Reino Unido e, em 1997, no Brasil, na Universidade Federal de São Paulo (ATALLAH; CASTRO, 1997).

As evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos (Figura 1), conforme credibilidade, sendo revisão sistemática e meta-análise o nível mais elevado (EVANS, 2003; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

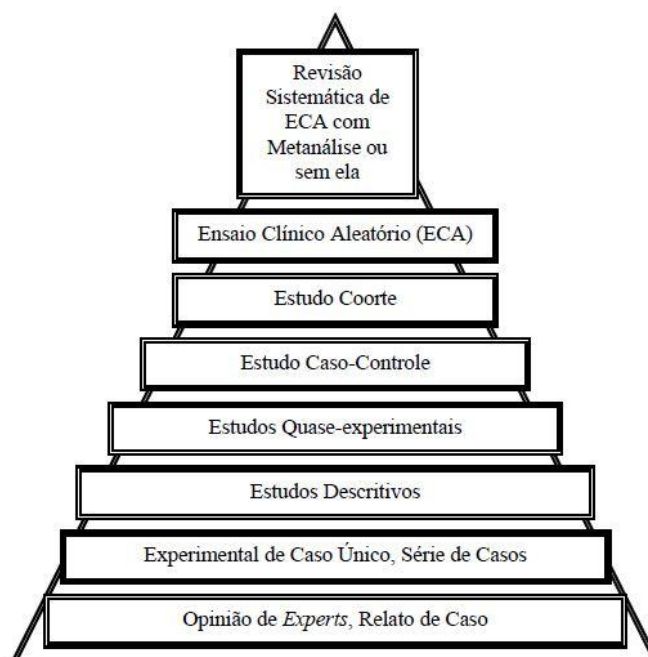


Figura 1: Hierarquia da evidência: Investigações com localização superior na hierarquia indicam maior força da evidência.

Fonte: SAMPAIO; MANCINI, 2007.

Critérios consistentes devem ser propostos para selecionar de forma correta as informações que fundamentarão o pressuposto inicial de uma revisão sistemática (GOMES; CAMINHA, 2014). Conforme recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011), alguns passos devem ser seguidos. São eles: Formulação da pergunta e definição dos critérios de inclusão; busca e seleção dos estudos; avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos; coleta de

dados; análise, apresentação e interpretação dos dados; aprimoramento e atualização da revisão.

Primeiramente, é necessário formular uma pergunta bem definida e estruturada conforme o acrônimo PICOS, estabelecendo a População que será avaliada, Intervenção (tipo de tratamento), Comparador ou Controle usado versus o tratamento, Outcomes (desfechos clínicos), Study design (desenho do estudo) (DIB, 2007). A busca sistemática deve ser realizada em mais de uma base de dados eletrônica, por meio de estratégias de busca que assegurem a seleção de estudos primários com dados referentes aos critérios de inclusão previamente estabelecidos com clareza. Referências bibliográficas em estudos sobre o assunto de interesse também devem ser consultadas, assim como anais de congressos e revistas não indexadas (busca manual) (BERWANGER *et al.*, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011).

Os estudos incluídos para extração de dados são selecionados após leitura de títulos, resumos e leitura na íntegra, bem como devem ser avaliados metodologicamente por meio de ferramentas disponíveis para cada tipo de desenho de estudo (UMAN, 2011). Por exemplo, a escala de Jadad (JADAD *et al.*, 1996) e ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) devem ser aplicadas em ensaios clínicos randomizados. Essas ferramentas permitem uma estimativa da probabilidade dos resultados serem seguros, a qual não é considerada como critério de exclusão do artigo na análise final dos dados (FILHO *et al.*, 2005). Revisores devem realizar as etapas de seleção dos estudos de forma independente, assegurando o cegamento das leituras e extração de dados (BERWANGER *et al.*, 2007; DIB, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011).

Todas as informações relevantes dos estudos incluídos devem ser coletadas, como dos participantes, tratamentos, desfechos, métodos, autores. É interessante organizá-las em tabelas para facilitar a manipulação dos dados. Os estudos podem ser gerenciados em softwares para análise e interpretação dos dados, e a busca sistematizada deve ser atualizada. A qualidade dos resultados gerados deve ser considerada, o que torna importante a avaliação crítica destes, de forma a averiguar se são robustos e confiáveis (BERWANGER *et al.*, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011; UMAN, 2011).

Alguns pontos são considerados, na literatura, como desvantagens deste processo. São eles: Para ser conduzida com qualidade, é necessário tempo disponível e trabalho intelectual; não é possível modificar a qualidade dos artigos incluídos, apenas avaliá-la; uma equipe deve ser formada, de modo que no mínimo

dois profissionais devem realizar as etapas de seleção dos estudos. Por outro lado, vantagens também são destacadas, como: metodologia reprodutível; novos estudos podem ser incluídos a partir da atualização da busca; divulgação dos casos em que mais estudos são necessários, além da economia de recursos (ATALLAH; CASTRO, 1997).

O profissional pode, então, tomar decisões baseadas nos resultados obtidos e, se possível, realizar este trabalho empregando métodos estatísticos para agrupá-los em um único parâmetro clínico-epidemiológico, obtendo uma meta-análise e aumentando o poder de evidência da revisão (ATALLAH; CASTRO, 1997; BERWANGER *et al.*, 2007).

2.2 Meta-análise

Segundo Cook e colaboradores (1997), uma meta-análise é uma análise estatística que combina e resume os resultados combináveis de estudos primários, gerando uma estimativa única dos efeitos.

Para a escolha do método estatístico adequado, deve-se conhecer a natureza dos dados. Em caso de dados binários ou dicotômicos (categóricos - sim/não), pode-se utilizar, como medidas do tamanho do efeito, razão de chance (Odds Ratio - OR), risco relativo (RR), diferença de risco, número necessário para tratar (NNT) e taxa de incidência. As duas primeiras são consideradas medidas de eficácia relativa de uma intervenção. Diferença de risco está relacionada ao efeito absoluto de uma intervenção e o NNT ao impacto clínico. Já os dados contínuos (peso, pressão arterial sistêmica, resultados de escalas psiquiátricas) podem ser avaliados através do cálculo de média e desvio padrão, sendo as medidas do tamanho do efeito a diferença de média e diferença de média padronizada (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; GOTZSCHE *et al.*, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011; BRASIL, 2012).

A partir de meta-análises, o poder estatístico para detectar possíveis diferenças entre grupo tratado e controle, e a precisão da estimativa dos efeitos, aumentam e o intervalo de confiança diminui (DIB, 2007). Deve ser avaliado o impacto da heterogeneidade, que pode ser metodológica (desenho dos estudos, forma de seleção dos pacientes), estatística (variância intra e/ou entre-estudos) ou clínica (características dos pacientes incluídos, tipo de intervenção, desfechos analisados) nos resultados. Para isso, pode ser aplicada a estatística de inconsistência (I^2), obtida a partir do teste Q de Cochran, que resulta em

porcentagens correspondentes a quanto da diferença encontrada é devido às diversidades dos estudos e não ao acaso. Valores $\leq 25\%$ indicam baixa heterogeneidade, 26% a 50% moderada e $> 50\%$ alta (HIGGINS *et al.*, 2003; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; SOUSA; RIBEIRO, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Existem dois tipos de modelos para integração dos dados. O modelo de efeitos fixos se fundamenta na existência de um efeito comum de tratamento e que as diferenças entre os resultados dos estudos ocorrem apenas ao acaso. A ponderação de cada estudo equivale ao inverso da variância, a qual está relacionada ao tamanho da amostra e número de eventos. Por sua vez, o modelo de efeitos randômicos ou aleatórios sugere que o efeito de tratamento não é único em todos os estudos, ou seja, que existe heterogeneidade entre os resultados, sendo considerada para atribuir peso a cada estudo, somado ao inverso da variância (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010; BRASIL, 2012).

Métodos estatísticos, como Mantel-Haenszel, Peto e inverso da variância, podem ser utilizados para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos. O primeiro é utilizado em casos de dados dicotômicos, modelos de efeitos fixos e aleatórios e no caso de dados escassos de eventos e amostras pequenas. O método de Peto também é utilizado somente para dados dicotômicos, que utilizaram medida do efeito OR e para modelo de efeitos fixos. O último, inverso da variância, pode ser usado para combinar dados dicotômicos ou contínuos, para modelos de efeitos fixos e aleatórios e em diversos desenhos de estudo, assumindo que a variância é inversamente proporcional à importância ao peso do estudo (BRASIL, 2012).

Os resultados são representados pelo gráfico de floresta (forest plot), em que cada linha horizontal corresponde à medida do efeito e intervalo de confiança de cada estudo incluído. Relaciona-se o tamanho da linha com o efeito da intervenção, ou seja, o máximo e mínimo de benefício de um tratamento comparado a outro. A linha vertical marca o efeito nulo (linha da nulidade), sendo que valores de OR ou RR igual a 1 indica ausência de diferença entre os tratamentos. Cada estudo incluído é representado por um quadrado que, de acordo com o peso recebido, tem variação no tamanho. A combinação dos resultados, ou seja, o resultado final da meta-análise, é simbolizada por um diamante (losango) e corresponde à média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo. Quando o

intervalo de confiança de 95% ou o diamante não ultrapassa ou toca a linha de nulidade, o resultado é estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010; BRASIL, 2012).

Por meio de análises de sensibilidade, é verificada a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, e se mudanças nos critérios de inclusão e exclusão modificariam os resultados encontrados. Dessa forma, é possível avaliar o grau de confiança dos resultados encontrados e o impacto das decisões realizadas durante o processo de revisão sistemática. Uma das formas possíveis é a retirada hipotética de cada estudo, que permite verificar a influência individual dos estudos no resultado final. Outra opção é a formação de subgrupos, pela qual se verifica a influência das características metodológicas e clínicas nos resultados, além de meta-regressão, que torna possível avaliar o efeito dessas características simultaneamente (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Recomendações que servem como guia para verificar todas as etapas de uma revisão sistemática com ou sem meta-análise e melhorar sua qualidade foram desenvolvidas em 1996 e nomeadas como “The QUOROM Statement” (Quality of reporting of meta-analyses) e atualmente é reconhecido como PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (LIBERATI *et al.*, 2009).

2.2.1 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos

O padrão para formulação de diretrizes clínicas e políticas de saúde são revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Na falta de comparações diretas (head to head) entre os tratamentos avaliados, os resultados podem ser gerados por comparações indiretas ou mistas, conhecidas como Mixed Treatment Comparison (MTC) (BUCKER *et al.*, 1997; LU; ADES, 2004; HIGGINS; GREEN, 2011).

Este modelo foi originado de acordo com o modelo bayesiano, proposto por Lu e Ades, em 2004, e possibilita comparar indiretamente dois ou mais tratamentos quando não há comparação direta. É gerado um rank com a probabilidade de cada tratamento ser a melhor (mais segura) ou pior opção, facilitando a interpretação dos dados e escolha da terapêutica (LU; ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008; SUTTON *et al.*, 2008; JANSEN *et al.*, 2011; SOBIERAJ *et al.*, 2013).

Modelos estatísticos foram desenvolvidos para este fim. O modelo de Bucher desenvolve comparações entre três tratamentos (A, B, C), o qual consegue estimar a relação A e C, a partir de um comparador comum (B), quando existem evidências

diretas entre A e B, e B e C. Supõe-se que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os ensaios incluídos na comparação indireta (WELLS *et al.*, 2009; JANSEN *et al.*, 2011; SALANTI, 2012). Com o modelo network meta-análise (modelo de Lumley), é possível comparar dois tratamentos através de mais de um comparador comum, formando uma rede. É uma abordagem frequentista, adequada em casos em que somente dois grupos são comparados em cada ensaio clínico e interessante quando é possível realizar comparações diferentes por trajetos diferentes (LUMLEY, 2002; LU; ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008).

Para verificar se os resultados são robustos, algumas análises são importantes. A homogeneidade, similaridade entre os dados comparados, pode ser avaliada pelo teste de inconsistência (I^2). A consistência é o acordo entre as evidências diretas e indiretas encontradas devido a diferentes fontes para a mesma comparação, e a inconsistência, avaliação das estimativas diretas em relação às indiretas, pode ser analisada por método de node-splitting, o qual avalia a consistência entre as comparações para cada nó existente na rede formada. Em casos de inconsistência, pode-se relacionar com presença de vieses, heterogeneidade dos dados ou meramente ao acaso (LUMLEY, 2002; SONG *et al.*, 2009; DONEGAN *et al.*, 2010; SALANTI, 2012; SOBIERAJ *et al.*, 2013).

CAPÍTULO 1

Segurança e tolerabilidade da atomoxetina no tratamento do transtorno de déficit da atenção com hiperatividade em adultos: Uma meta-análise - Revista Pharmacy Practice: Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B3

Número de palavras: 2768

Número de figuras: 5

Número de tabelas: 2

Material suplementar: 6 apêndices

Segurança e tolerabilidade da atomoxetina no tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos: Uma meta-análise

Danielly Chierrito de Oliveira. Mestranda do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. danielly_chierrito@hotmail.com

Patricia Guerrero de Sousa. Mestre em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. pguerrero27@yahoo.com.br

Camila Borges dos Reis. Mestranda do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. camila.borges@outlook.com

Laiza Maria Steimbach. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná. Universidade Federal do Paraná. Brasil. laizasteimbach@gmail.com

Suzane Virtuoso. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. suvirtuoso@yahoo.com.br

Fernando Fernandez-Llimos. Doutor em Farmácia Assistencial. Curso de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Universidade de Lisboa. Portugal. f-llimos@cipf-es.org

Roberto Pontarolo. Doutor em Ciências (Bioquímica). Docente do curso de Farmácia. Departamento de Farmácia. Universidade Federal do Paraná. Brasil. pontarolo@ufpr.br

Andréia Cristina Conegero Sanches. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. andreiaconegero@gmail.com

Endereço para correspondência: Andréia Cristina Conegero Sanches. Rua Universitária, 2069, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Laboratório de Farmacologia, Jardim Universitário, Cascavel/PR, 85819-110, (45) 3220-3156, andreiaconegero@gmail.com.

RESUMO

Introdução: A atomoxetina é um não estimulante cerebral inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, utilizado em adultos no tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH). **Objetivo:** Agrupar evidências de segurança e tolerabilidade da atomoxetina em pacientes adultos diagnosticados com TDAH sem comorbidades associadas. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática nas bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info e International Pharmaceutical Abstracts, atualizada em junho de 2016. Ensaio clínicos randomizados, paralelos, duplo-cegos, que analisaram a segurança e tolerabilidade da atomoxetina comparada ao placebo foram incluídos. Os eventos adversos foram agrupados por sistemas, de acordo com alterações provocadas nos indivíduos conforme dicionário MedDRA®. As análises estatísticas foram conduzidas com auxílio do *software* Review Manager, versão 5.3. **Resultados:** Foi identificado um total de 7487 artigos e, destes, 6 (n = 2481) foram incluídos para análises. A maioria das meta-análises de eventos adversos, relacionados ao sistema nervoso, psiquiátrico, gastrointestinal, sexual, metabólico e gerais, assim como a de segurança, considerando sinais vitais, apresentaram diferença estatisticamente significativa a favor do placebo. Os desfechos de tolerabilidade apontaram que o maior número de abandono por eventos adversos, estatisticamente significativo, ocorreu no grupo tratado (OR 0,37 [IC 95% 0,23; 0,59]) e por falta de eficácia no grupo placebo (OR 1,86 [IC 95% 1,26; 2,75]). **Conclusão:** Esse estudo gerou evidências de que a atomoxetina comparada ao placebo está mais associada a eventos adversos e, por isso, há maior abandono ao tratamento. Outro aspecto que avaliou a tolerabilidade foi o abandono do tratamento por falta de eficácia, em que o grupo placebo apresentou este desfecho com maior frequência, comprovado estatisticamente.

Palavras-chave: TDAH, eventos adversos, sinais vitais, descontinuação, abandono

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é considerado um distúrbio neurológico, caracterizado por sintomas de desatenção, desorganização, hiperatividade e/ou impulsividade, existente em mais de um ambiente, como trabalho, lar, e ambientes relacionados a outras atividades (1-3). Em adultos, estima-se que sua prevalência seja em torno de 2,5% a 3,4% (4,5).

O tratamento para o TDAH é composto por medidas medicamentosas, sociais, psicológicas e comportamentais. Os medicamentos de primeira escolha são os psicoestimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, sais de anfetaminas, dexanfetamina, pemolina), os quais melhoram a função cognitiva, concentração, atenção e memória. A ação dos psicoestimulantes se baseia na inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina, elevando seus níveis no tronco cerebral, mesencéfalo e córtex frontal. Em casos de contraindicação desta classe farmacológica, indica-se, como segunda linha de tratamento, o uso da atomoxetina, um não estimulante cerebral (1, 2,6-9).

A atomoxetina pode ser utilizada no tratamento do TDAH em crianças menores de seis anos, adolescentes e adultos (9-11). Seu mecanismo de ação é decorrente da inibição altamente seletiva da recaptação de noradrenalina, e consequente aumento do neurotransmissor no córtex pré-frontal, região alterada nos portadores deste transtorno (12-14).

Ensaio clínicos randomizados têm sido conduzidos para avaliar a redução dos sintomas do TDAH pelo uso da atomoxetina e resultados estatisticamente significativos foram encontrados (15-18). Seu perfil de segurança tem sido baseado principalmente em ensaios clínicos e informações com crianças e adolescentes, sendo que diferenças são notadas entre as faixas etárias quando adultos são avaliados (19), apontando necessidade de pesquisas com essa população.

As revisões sistemáticas com meta-análise auxiliam na tomada de decisões na prática clínica e possuem alto poder de evidências (20). Nesse contexto, estudos encontrados têm avaliado pacientes com TDAH e comorbidades associadas, como ansiedade social, dificuldade de aprendizagem, dependência de marijuana, abuso/dependência de álcool (21-23). Diante disso, o objetivo deste estudo foi gerar evidências do perfil de segurança e tolerabilidade da atomoxetina comparada ao placebo, em pacientes adultos com TDAH, sem comorbidades associadas.

MÉTODOS

Foram consideradas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (24) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, The Cochrane Collaboration, 2011 (25) para o delineamento do estudo.

- **Buscas estratégicas, seleção dos estudos e extração de dados**

A revisão sistemática foi atualizada em junho de 2016 nas bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info e International Pharmaceutical Abstracts, usando os descritores clinical trial, clinical trials, random*, random allocation, attention deficit hyperactivity disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, attention deficit disorder, adhd, adult*, adult, adults combinados com os operadores booleanos AND e OR (Ver Apêndice 1 em material suplementar a estratégia de busca completa). Não houve restrição de período de tempo e idioma. Para busca manual, as referências bibliográficas dos artigos incluídos na leitura na íntegra foram examinadas, à procura de estudos elegíveis.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, que compararam desfechos de segurança e tolerabilidade de atomoxetina com placebo em pacientes adultos diagnosticados com TDAH sem comorbidades associadas. Estudos envolvendo pacientes de outras faixas etárias, patologias, comparações entre medicamentos não alopáticos e outros desfechos foram excluídos. A leitura de títulos e resumos, leitura dos artigos na íntegra e extração de dados foram realizadas por dois autores de forma independente e, para as divergências, um terceiro revisor foi consultado, sendo os artigos excluídos expostos no Apêndice 2, em material suplementar. Dos estudos incluídos, foram extraídos dados referentes à segurança (relato de eventos adversos e alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica) e tolerabilidade.

- **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos foi realizada por meio da Escala de Jadad (26) (Ver Apêndice 3 em material suplementar) e risco de viés pela ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane (25) (Ver Apêndice 4 em material suplementar). Os resultados não eliminaram os estudos das análises, mas foram considerados quanto à interpretação dos resultados.

- **Análises estatísticas**

Os eventos adversos foram codificados e classificados de acordo com o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) (27) (Ver Apêndice 5 em material suplementar). As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Review Manager versão 5.3 (Copenhague - Dinamarca: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011) (25).

Para os desfechos dicotômicos ou binários, foram calculados para cada meta-análise (atomoxetina *versus* placebo) *odds ratio*, com intervalos de confiança de 95%, usando o método de Mantel-Haenszel, modelo de efeitos randômicos, sendo estatisticamente significativo $p < 0,05$. Já os resultados contínuos foram analisados por diferença de média padronizada \pm desvio padrão, considerando o método estatístico *Mean difference*. A heterogeneidade foi estimada pelo parâmetro I^2 , que é a porcentagem de variação na estimativa do efeito e que varia de 0 - 100%, categorizada em baixa ($I^2 < 25\%$), moderada ($25\% < I^2 < 50\%$), ou elevada ($I^2 > 50\%$) (28). Foi realizada a retirada hipotética de estudos na análise de sensibilidade, com o intuito de apurar a influência de cada estudo na estimativa global do efeito.

- **Preceitos éticos**

O presente trabalho não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que os estudos utilizados foram aprovados pelo Comitê de suas respectivas instituições. Em virtude disso, também está isento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 7487 estudos, dos quais 1138 eram duplicatas, restando 6349 estudos para leitura de títulos e resumos, sendo que nenhum foi encontrado através da busca manual. A leitura na íntegra foi realizada com 86 estudos, dos quais 6 (16-18,29-31) foram elegíveis para análise qualitativa e quantitativa deste estudo, conforme representado na Figura 1.

Um dos artigos selecionados (18) foi subdividido para as análises de sinais vitais e tolerabilidade, uma vez que contemplava resultados de dois ensaios clínicos randomizados para esses desfechos. As características principais de cada estudo incluído na revisão sistemática estão apresentadas na Tabela 1. O total de pacientes randomizados foi de 2481, sendo 1349 (54,4%) para tratamento com atomoxetina e 1132 (45,6%) para placebo. A idade média relatada dos participantes foi de 37,8

anos. Todos os estudos consideraram o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) para o diagnóstico do transtorno. A atomoxetina foi administrada oralmente, uma a duas vezes ao dia, com dose mínima de 25 mg/dia e máxima de 120 mg/dia. O período médio de tratamento foi de 16,5 semanas. Quanto à avaliação da qualidade metodológica, 3 dos estudos possuíam qualidade elevada e 3 moderada, sendo a média do score obtido pela Escala de Jadad de 3,7.

Os resultados da avaliação do risco de viés encontram-se ilustrados na Figura 2, a qual revelou os domínios em que os resultados possuem risco de viés baixo, moderado ou alto. O domínio “outras fontes de viés”, que corresponde a conflitos de interesses e/ou financiamento/patrocínio entre os pesquisadores e a indústria farmacêutica, foi considerado como alto risco de viés, uma vez que 100% dos estudos incluídos relataram essa informação.

Com os dados extraídos, foi possível conduzir meta-análises diretas, comparando atomoxetina com placebo para os desfechos de segurança e tolerabilidade. O número de estudos incluídos em cada análise variou de acordo com os dados disponíveis. A Tabela 2 mostra os resultados de segurança de eventos adversos em diferentes sistemas. A maioria das meta-análises mostrou maior ocorrência de evento adverso com o uso da atomoxetina, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Ver Apêndice 6 em material suplementar).

As meta-análises apresentaram heterogeneidades que variaram entre baixa e elevada. Em relação às alterações no sistema nervoso, quando retirado hipoteticamente o estudo de Sutherland (30) do desfecho dor de cabeça, a heterogeneidade tornou-se nula, o que pode estar relacionado ao fato da população em estudo ser a menor, quando comparada às demais. Quanto às alterações psiquiátricas, as heterogeneidades encontradas foram nulas para irritabilidade e sonolência. Para o desfecho insônia, com a retirada hipotética do estudo de Adler (17), a heterogeneidade, de elevada, tornou-se nula. O que pode estar associado a esse fato é que a dose utilizada para o início do tratamento foi a menor entre as utilizadas nos estudos. Para os desfechos náusea (alteração gastrointestinal) e apetite diminuído (alteração metabólica), observou-se que a heterogeneidade reduziu de 58% e 44%, para 21% e 0%, respectivamente, devido à influência do artigo de Goto e colaboradores (29). Um fator que pode estar relacionado a essa informação é que o autor conduziu sua pesquisa no Japão, Coréia do Sul e Taiwan, enquanto os demais estudos incluídos foram realizados na América do Norte. Os

eventos classificados como gerais não possuíam características para serem enquadrados em nenhuma das outras categorias descritas e, quando analisada a heterogeneidade individual desses eventos, encontrou-se $I^2 = 0\%$. É importante salientar que, apesar da análise de sensibilidade gerar impacto na heterogeneidade, não houve alteração na evidência, o que mostra robustez do estudo.

A Figura 3 representa a meta-análise de segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações de sinais vitais. Os estudos de Goto e colaboradores (29) e Michelson e colaboradores (18) informaram dados de parâmetros biológicos, passíveis de análise, que resultaram em diferença estatisticamente significativa entre os grupos: Frequência cardíaca (OR 0,60 [0,41; 0,80], $I^2 = 53\%$); Pressão arterial sistólica (OR 0,29 [0,16; 0,42], $I^2 = 0\%$); Pressão arterial diastólica (OR 0,25 [0,05; 0,44], $I^2 = 56\%$). Quando realizada análise individualizada destes desfechos, a heterogeneidade se tornou nula quando retirado o estudo de Michelson e colaboradores (18) para frequência cardíaca e estudo de Goto e colaboradores (29) para pressão arterial diastólica.

Em relação à tolerabilidade, o total de pacientes que abandonaram o seguimento dos estudos foi de 612 (59,9%) no grupo tratado e 410 (40,1%) no grupo placebo. Dentre estes, a descontinuação por eventos adversos (Figura 4) foi relatada por 182 (75,8%) e 58 (24,2%) pacientes no grupo tratado e placebo, respectivamente, sendo essa diferença estatisticamente significativa (OR 0,37 [IC 95% 0,23; 0,59], $I^2 = 45\%$). Goto e colaboradores (29) reportaram dor de cabeça como agente causal da descontinuação do tratamento e os demais estudos não informaram quais os eventos adversos responsáveis por este desfecho. A heterogeneidade apresentada é moderada, sendo que, com a retirada hipotética do estudo de Sutherland e colaboradores (30), tornou-se nula. Esse resultado pode ser atribuído ao fato de esse estudo ser composto por menor número de participantes, quando comparado aos demais.

Os estudos de Adler e colaboradores (17) e Sutherland e colaboradores (30) não apresentaram dados sobre a descontinuação por falta de eficácia, sendo esta análise composta pelos demais estudos incluídos. Este motivo de descontinuação, apresentado na Figura 5, foi referido em 59 (13,8%) pacientes tratados com atomoxetina e 64 (25,5%) com placebo. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa (OR 1,86 [1,26; 2,75], $I^2 = 0\%$) na meta-análise, evidenciando que o abandono ocorre mais no grupo placebo. Outras causas de abandono citados nos estudos foram: violação de protocolo, perda de seguimento, decisão do paciente,

médico ou patrocinador, falta de contato com o paciente e outros. Morte não foi relatada em nenhum dos estudos.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática com meta-análise, foram avaliados os desfechos de segurança e tolerabilidade do tratamento do TDAH com atomoxetina comparado ao placebo, gerando as primeiras evidências em adultos sem comorbidades associadas. O medicamento foi escolhido para as análises, devido ao maior número de estudos recuperados pela busca realizada. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, devido à maior qualidade de suas evidências (20). As meta-análises indicam que o medicamento está mais associado aos eventos adversos, alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica, e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

As análises de segurança resultaram em meta-análises com diferenças estatisticamente significativas, em todos os casos, sendo possível relacionar os eventos adversos com a ação noradrenérgica da atomoxetina (32). Uma análise integrada comparou sua segurança e tolerabilidade em 4829 adultos com TDAH e possíveis comorbidades associadas. Entre os pacientes, 758 (81,3%) e 644 (68,3%) reportaram ao menos um evento adverso no grupo tratado e placebo, respectivamente, sendo que os mais relatados no primeiro grupo foram náusea (20,8%), boca seca (14,7%), dor de cabeça (12,8%), apetite diminuído (14,4%), insônia (10,4%), constipação (7,5%), fadiga (6,1%), sonolência (6,0%), disfunção erétil (6,8%), tontura (6,5%), nasofaringite (6,2%), irritabilidade (3,8%), hiperidrose (3,4%), dados que se relacionam com os resultados deste estudo (19).

A ocorrência de alterações sexuais pode ser ocasionada por possível efeito periférico não seletivo da atomoxetina nas terminações nervosas adrenérgicas em células do músculo liso do esfíncter e artérias uretrais (32,33). Em estudo que avaliou eventos adversos sexuais e genitourinários em homens adultos tratados com atomoxetina comparada ao placebo, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os eventos: disfunção erétil (8,0%), hesitação urinária (6,9%), disúria (3,7%), transtorno de ejaculação (2,8%) e menor fluxo urinário (2,5%) (34).

Observou-se que a alteração da frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica foi maior nos pacientes tratados com atomoxetina, dado que corrobora os resultados de Camporeale e colaboradores (19), uma vez que estes eventos

cardiovasculares foram alterados nos pacientes em uso do medicamento a curto e a longo prazo. Em revisão que avaliou esses parâmetros em crianças, adolescentes e adultos durante o efeito do tratamento do TDAH, encontrou-se maior alteração no grupo tratado. Cerca de 6% a 12% das crianças e adultos apresentaram alterações significativas, persistentes em 15% a 32% dos casos (35). Eventos adversos sérios, como infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral não foram associados a usuários de medicamentos para o TDAH (metilfenidato, anfetamina, atomoxetina, pemoline) quando comparados a não usuários, em um estudo retrospectivo que envolveu 443198 pacientes (36). Schelleman e colaboradores (37) avaliaram usuários de anfetaminas e atomoxetina e a ocorrência de eventos adversos sérios cardiovasculares também não foi associada ao uso destes medicamentos. Os resultados apresentados alertam e reforçam as recomendações de necessidade de triagem dos pacientes antes do tratamento, monitoramento periódico durante o período de administração e, em casos de problemas cardiovasculares ou cerebrovasculares, contraindicação do medicamento (38).

Alterações na saúde dos indivíduos, principalmente condições persistentes ao longo da vida, como o TDAH, estão relacionadas com motivos que levam o paciente ao abandono do tratamento (39). As análises realizadas neste estudo foram referentes à descontinuação por eventos adversos e falha terapêutica, ambas estatisticamente significativas, sendo que o grupo que apresentou maior abandono por eventos adversos foi o tratado e, por falta de eficácia, o placebo.

Uma meta-análise avaliou os motivos de não adesão aos medicamentos do tratamento do TDAH em um período igual ou superior a um ano. Embora o estudo não tenha sido restrito apenas ao uso de atomoxetina, encontrou-se que 15,1% (IC 95% 10,4; 19,8) dos abandonos foram decorrentes de eventos adversos, sendo o mais comum (19,2%) redução de peso/apetite (IC 95% 5,1; 33,4) (40). Em comparação, um estudo revelou que 747 (15,3%) pacientes abandonaram o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, com maior frequência de náusea (2,2%), disfunção erétil (1,4%), fadiga (0,7%) e insônia (0,6%) (19). Quando avaliados os eventos adversos relacionados ao sistema genitourinário e sexual, a causa de abandono do tratamento mais relatada entre homens adultos foi disfunção erétil (1,24%), seguida de hesitação urinária (0,62%) e libido diminuída (0,31%). Entre as mulheres adultas, a única causa de descontinuação foi polaquíuria (34). Em população de pacientes pediátricos, na meta-análise realizada por Schwartz e

colaboradores (41), observou-se que a descontinuação por eventos adversos foi maior no grupo tratado do que no grupo placebo (RR 1,89 [IC 95% 1,08; 3,31], $p = 0,03$), sendo que os eventos relatados com diferença estatisticamente significativa entre os grupos foram sintomas gastrointestinais, nervosos, anorexia e fadiga.

O abandono por falta de eficácia encontrado foi de 5% no grupo tratado e 6% no grupo placebo (OR 0,73 [IC 95% 0,53; 0,99], $I^2 = 0\%$) (22). Esses dados não foram analisados no estudo em questão, pois, nos artigos incluídos, os motivos de abandono ao tratamento não foram relatados na maioria dos casos, o que impossibilitou essa análise.

O presente estudo considerou algumas limitações. Apenas 6 ensaios clínicos randomizados foram incluídos nas meta-análises, o que pode ter subestimado as diferenças estatísticas entre as comparações. Contudo, não houve adição de estudos pela busca manual, assegurando que as informações nas bases de dados foram encontradas.

CONCLUSÕES

Essas meta-análises evidenciam que a atomoxetina está associada a um maior aparecimento de eventos adversos e alterações de sinais vitais, como a frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica em relação ao placebo, sendo que este perfil pode comprometer a adesão ao tratamento. Medidas, como o diagnóstico adequado, controle da doença com intervenções coerentes ao paciente e indicação terapêutica racional, são importantes para o sucesso do tratamento farmacológico. Esses resultados fornecem uma ferramenta que pode ser usada para tomada de decisões clínicas por profissionais de saúde, com o intuito de proporcionar melhor conduta terapêutica, considerando a relação risco/benefício para cada perfil de paciente, além de agregar informações importantes para se estabelecerem políticas de saúde.

FIGURAS

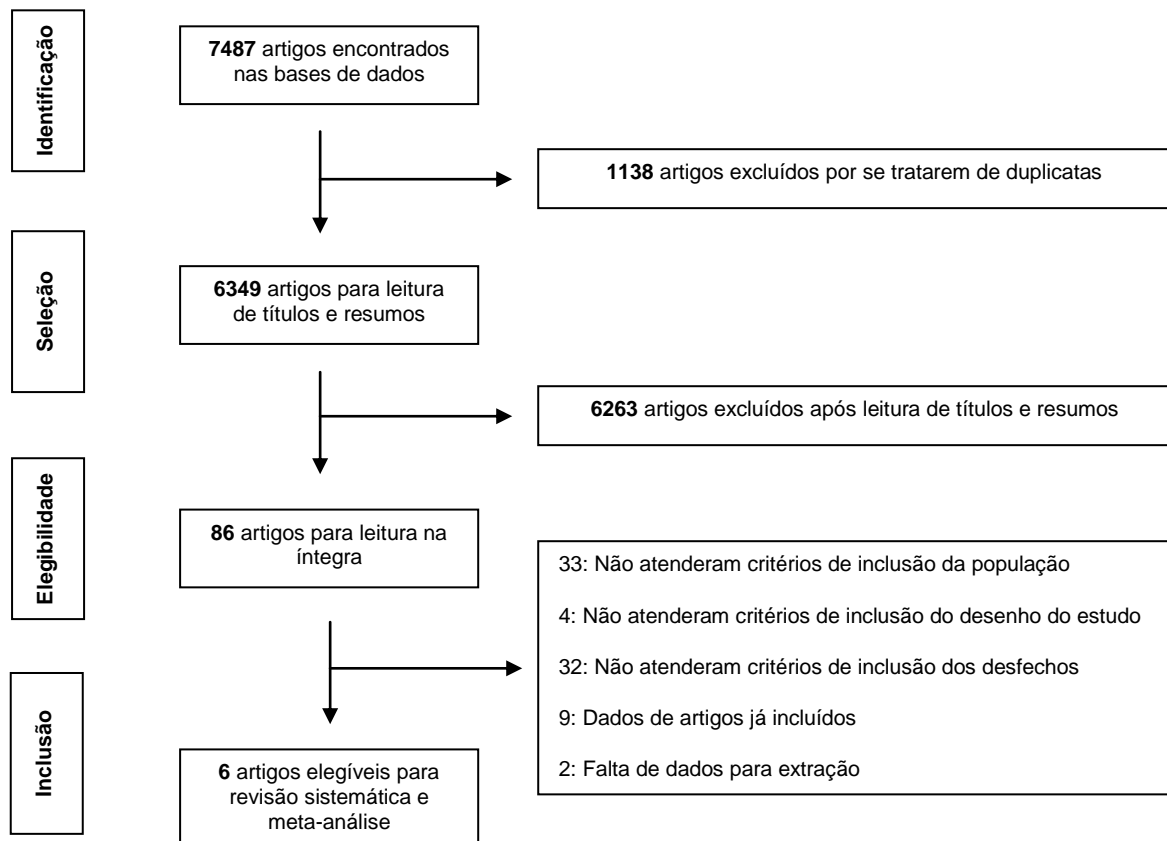


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos (PRISMA).

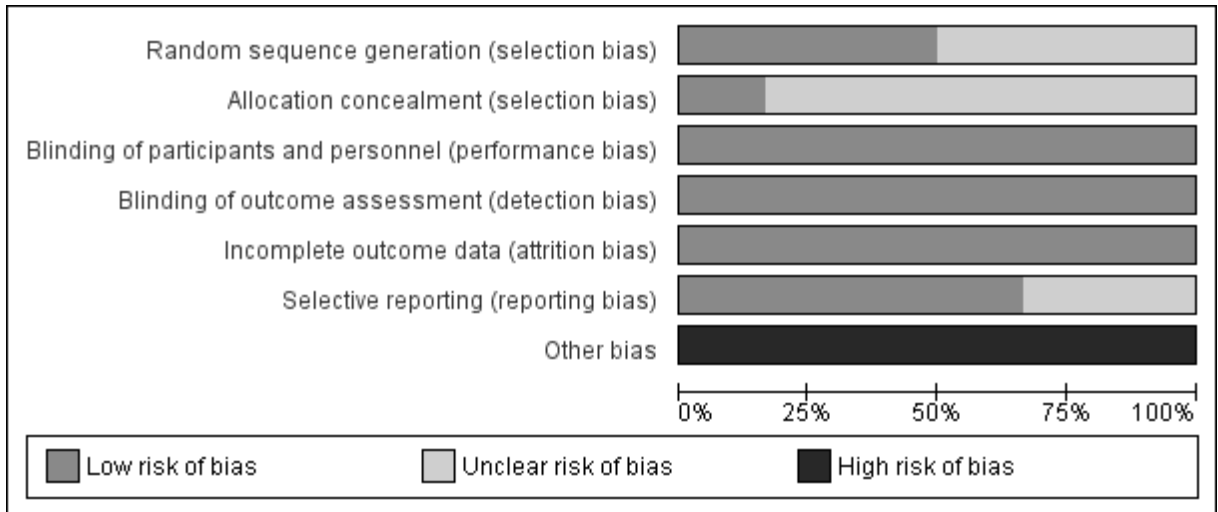


Figura 2. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta da Colaboração Cochrane.

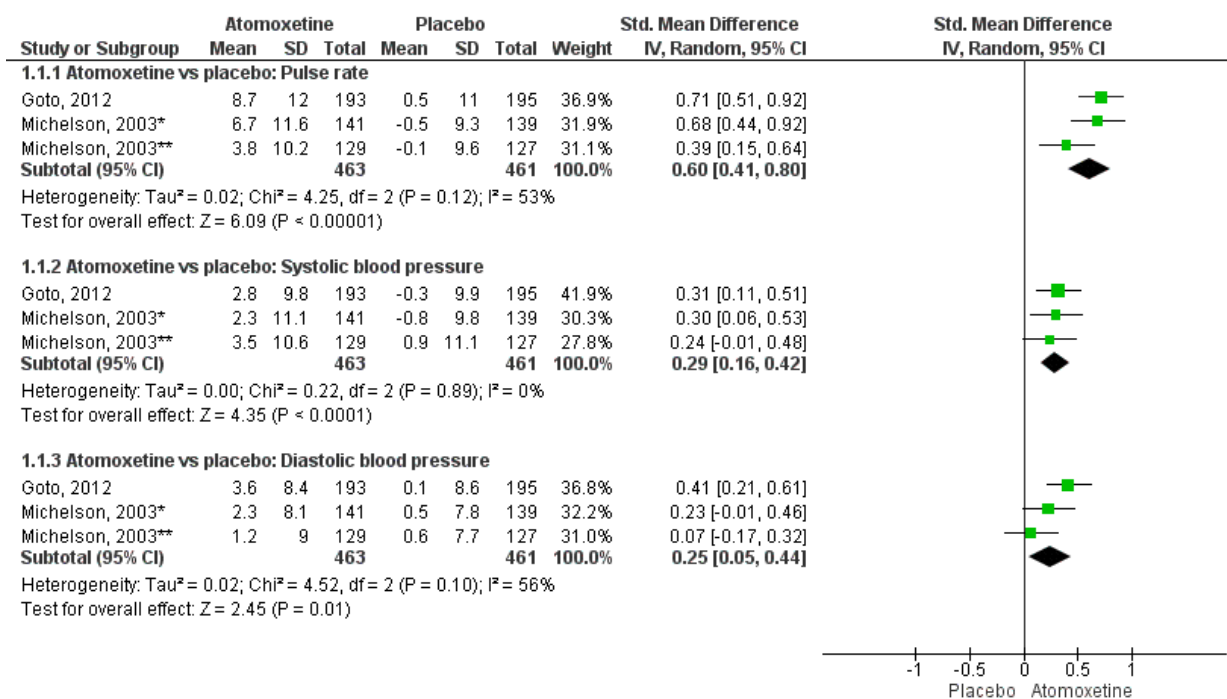


Figura 3. Segurança da atomoxetina *versus* placebo: Alterações de sinais vitais.
 NOTA: *, **: Estudo incluído para 2 diferentes ensaios clínicos.

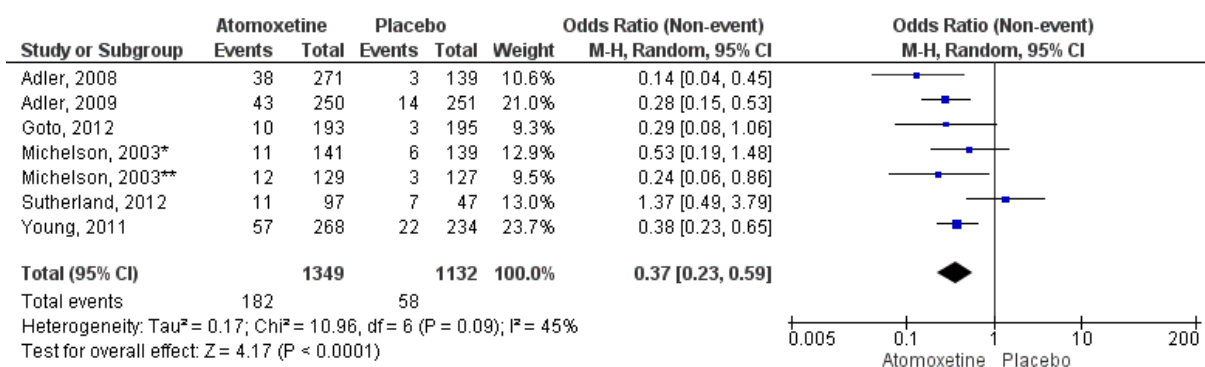


Figura 4. Tolerabilidade da atomoxetina *versus* placebo: Descontinuação por eventos adversos.

NOTA: *, **: Estudo incluído para 2 diferentes ensaios clínicos.

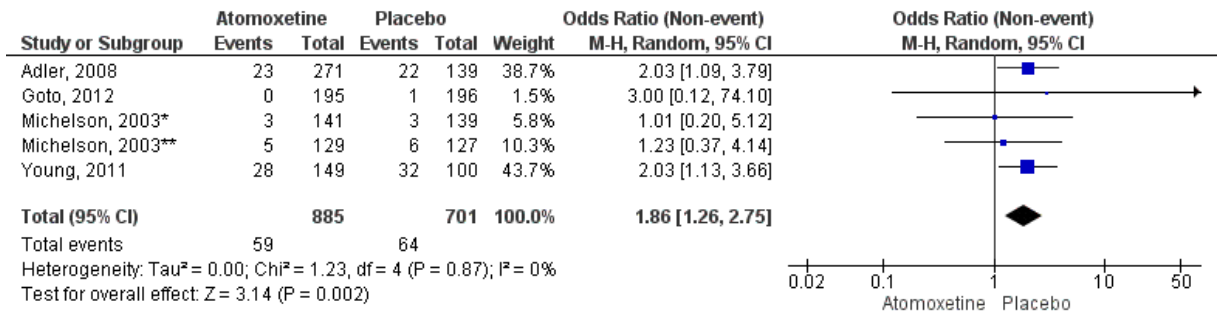


Figura 5. Tolerabilidade da atomoxetina *versus* placebo: Descontinuação por falta de eficácia.

NOTA: *, **: Estudo incluído para 2 diferentes ensaios clínicos.

TABELAS

Tabela 1. Características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	País	Jadad ^a	N total	Gênero masculino (%)	Idade média (SD)	Período de randomização (semanas)	Dose (mg/dia)
Sutherland, 2012	EUA	3	144	NR	NR	7	40 – 100
Michelson*, 2003	América do Norte	5	280	178 (63,6)	40,3 (NR)	10	60 – 120
Michelson**, 2003	América do Norte	5	256	170 (64,4)	42,1 (NR)	10	60 – 120
Goto, 2012	Japão, Coréia do Sul, Taiwan	3	388	185 (47,7)	32,3 (8,0)	10	40 – 120
Adler, 2008	EUA	3	410	240 (58,5)	36,6 (NR)	24	40 – 100
Adler, 2009	EUA	4	501	NR (50,0)	37,6 (NR)	24	25 – 100
Young, 2011	EUA	4	502	239 (47,6)	41,3 (NR)	24	40 – 100

Nota: NR: Não relatado; *, **: Estudo incluído para 2 diferentes ensaios clínicos; N total: Número total de participantes (grupo tratado + grupo placebo); SD: *Standard deviation* - Desvio padrão; EUA: Estados Unidos da América; (a) Pontuação obtida na escala de Jadad para avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

Tabela 2. Resultados globais de meta-análise de segurança: Incidência de eventos adversos por sistemas, segundo MEDDRA®, da atomoxetina *versus* placebo.

Sistema/Eventos adversos *		Número de estudos	N total ATM	N total PLA	Valor de efeito OR (IC 95%)	Valor de p	I ² (%)
Nervoso	Dor de cabeça	4	799	724	0,91 [0,60, 1,40]	0,68	54
	Parestesia	2	363	281	0,19 [0,05, 0,77]	0,02	20
	Tontura	5	1068	987	0,39 [0,26, 0,59]	<0,00001	0
Psiquiátrico	Insônia	4	875	792	0,47 [0,30, 0,76]	0,002	53
	Irritabilidade	4	509	482	0,74 [0,45, 1,22]	0,24	0
	Sonolência	4	799	724	0,67 [0,46, 0,98]	0,04	0
Gastrointestinal	Boca seca	5	1068	987	0,22 (0,16, 0,30)	<0,00001	0
	Constipação	5	1068	987	0,44 (0,30, 0,66)	<0,0001	0
	Náusea	6	1339	1126	0,18 [0,12, 0,27]	<0,00001	58
	Vômito	2	459	429	0,29 [0,10, 0,85]	0,02	35
Sexual	Disfunção erétil	3	434	404	0,17 [0,08, 0,40]	<0,0001	0
	Libido diminuída	2	366	310	0,27 [0,12, 0,63]	0,002	0
Metabólico	Apetite diminuído	5	1068	987	0,18 [0,10, 0,31]	<0,00001	44
Gerais	Fadiga	3	702	677	0,58 [0,40, 0,84]	0,004	0
	Hiperidrose	3	632	544	0,12 [0,04, 0,37]	0,0002	0

Nota: *: Classificação segundo dicionário MEDDRA®; ATM: Atomoxetina; PLA: Placebo; OR: *odds ratio*; IC: Intervalo de confiança; I²: Teste de inconsistência que avalia a heterogeneidade dos dados.

APÉNDICES - CAPÍTULO 1

**APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS
PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

PUBMED

((((((((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract] OR clinical trial[Title/Abstract] OR clinical trials[Title/Abstract] AND random*[Title/Abstract] OR random allocation[Title/Abstract] AND cohort[Title/Abstract] AND attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract] OR attention deficit disorder[Title/Abstract] OR attention deficit-hyperactivity disorder[Title/Abstract] OR adhd[Title/Abstract] AND adult*[Title/Abstract])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY("clinical trial" OR "clinical trials") AND ("random*" OR "random allocation") AND ("cohort") AND ("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND ("adult" OR "adults")

SCIENCE DIRECT

TITLE-ABS-KEY("clinical trial") AND TITLE-ABS-KEY("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND TITLE-ABS-KEY("adult" OR "adults")

TITLE-ABS-KEY("cohort") AND TITLE-ABS-KEY("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND TITLE-ABS-KEY("adult" OR "adults")

THE COCHRANE LIBRARY

#1: attention deficit hyperactivity disorder

#2: adult or adults

#1 AND #2

Fitros: Cochrane Central Register of Controlled Trials

WEB OF SCIENCE

TS=("clinical trial" or "clinical trials") AND TS=("random*" or "random allocation") AND TS=("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorder" or "adhd") AND TS=("adult" or "adults")

TS=("cohort") AND TS=("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorder" or "adhd") AND TS=("adult" or "adults")

SCIELO

attention deficit hyperactivity disorder OR (attention deficit-hyperactivity disorder) OR (attention deficit disorder) OR (adhd) AND (adult) OR (adults)

PSYC INFO

Abstract : clinical trial *AND* **Abstract** : random allocation *OR* **Abstract** : random *AND* **Abstract** : cohort *AND* **Abstract** : attention deficit hyperactivity disorder *AND* **Age Group** : Adulthood (18 yrs & older)

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (IPA)

(clinical trial or clinical trials) and (attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit-hyperactivity disorder or attention deficit disorder or adhd) and (adult or adults)

(cohort) and (attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit-hyperactivity disorder or attention deficit disorder or adhd) and (adult or adults)

**APÊNDICE 2 - ESTUDOS EXCLUÍDOS, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA, DA
REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS**

Estudo (Autor, ano)	Título	Motivo de Exclusão
Pandina, 2012	Exploratory analyses efficacy by sex and age of a histamine 3 (h3) receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Manor, 2013	Metadoxine: A novel extended-release nonstimulant drug for treating ADHD	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2012	Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of treatment on family functioning	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2013	Atomoxetine tolerability in pediatric and adult patients receiving different dosing strategies	Dados de estudo incluído
Lee, 2014	Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Korean adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Faraone, 2005	Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A drug-placebo response curve analysis	Dados de estudo incluído
Adler, 2013	Self-reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study	Dados de estudo incluído
Adler, 2009	Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2016	Atomoxetine increased effect over time in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated for up to 6 months: Pooled analysis of two Double-blind, placebo-controlled, randomized trials	Dados de estudo incluído
Tanaka, NR	Assessment of effects of atomoxetine in adult patients with ADHD: Consistency among 3 geographic regions in a response maintenance study	Dados indisponíveis para extração
Schaeuble, NR	Efficacy of prolonged-release methylphenidate in a randomized controlled trial in adults with ADHD: Secondary endpoints	Dados indisponíveis para extração
Wilens, 2006	ABT-089, A neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a pilot study	Desenho do estudo (Crossover trial)
Potter, 2014	AZD3480, a novel nicotinic receptor agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults	Desenho do estudo (Within-subject crossover)
Wilens, 2005	Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo (Baseado em estudos que não cumpriram os critérios de inclusão)
Sobanski, 2015	Patterns of long-term and short-term responses in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder in a completer cohort of 12 weeks or more with atomoxetine	Desenho do estudo (Baseado em estudos que não cumpriram os critérios de inclusão)
Faraone, 2012	Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: An exploratory study	Desfechos
Manor, 2013	Efficacy of metadoxine extended release in patients with predominantly inattentive subtype	Desfechos

	attention-deficit/hyperactivity disorder	
Adler, NR	EPA-0672 – Efficacy outcomes in age and sex subgroups from two clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Waxmonsky, 2011	Prediction of placebo response in 2 clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of adhd	Desfechos
Buitelaar, 2012	Predictors of placebo response in adults with adhd: Data from 2 randomized trials of osmotic-release oral system methylphenidate	Desfechos
Lin, 2016	Atomoxetine treatment strengthens an anti-correlated relationship between functional brain networks in medication-naïve adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Desfechos
Mette, 2015	No clear association between impaired short-term or working memory storage and time reproduction capacity in adult adhd patients	Desfechos
Arnold, 2014	A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD	Desfechos
Faraone, 2005	Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Hamedi, 2014	Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind study	Desfechos
Reimherr, 2005	Bupropion SR in adults with ADHD: A short-term, placebo-controlled trial	Desfechos
Kuperman, 2001	Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults	Desfechos
Mattingly, 2013	Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Biederman, 2006	A double-blind comparison of galantamine hydrogen bromide and placebo in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A pilot study	Desfechos
Amiri, 2012	Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Adler, 2008	Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Bilodeau, 2014	Duloxetine in adults with ADHD: A randomized, placebo-controlled pilot study	Desfechos
Potter, 2009	Effects of acute ultra-low dose mecamylamine on cognition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	Desfechos
Spencer, 2007	Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Adler, 2009	Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled,	Desfechos

	double-blind, parallel group, dose-escalation study	
Chronis-Tuscano, 2008	Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting	Desfechos
Riahi, 2010	Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial	Desfechos
Adler, 2013	Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Desfechos
Brams, 2012	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized withdrawal design	Desfechos
Weisler, 2006	Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial	Desfechos
Paterson, 1999	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder	Desfechos
Weisler, 2012	Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Desfechos
Manor, 2012	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Takahashi, 2014	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan	Desfechos
Adler, 2006	Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD	Desfechos
Ernst, 1996	Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Clinical efficacy and safety	Desfechos
Spencer, 2008	Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study	Desfechos
Biederman, 2011	Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were on a stable medication regimen for at least 3 months, and who had a disorder specific CGI-Severity score ≤ 3 (mildly ill) were included)
Adler, 2014	Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF-A in young adults with ADHD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	População (Participants with concomitant current (if diagnosed greater than 6 months immediately prior to visit 1) or lifetime diagnoses of specific

		phobias, generalized anxiety disorder, or social anxiety disorder were allowed in the trial, as were participants with a current (if diagnosed greater than 2 years immediately prior to visit 1) or lifetime history of dysthymia)
Durell, 2013	Atomoxetine Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	População (Participants with concomitant current or lifetime diagnoses of specific phobias, generalized anxiety disorder, or social anxiety disorder were allowed in the trial, as were participants with a history of dysthymia within 2 years of study screening)
Wilens, 2005	Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized placebo-controlled study	População (Table 1)
Bierderman, 2007	Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Wilens, 2001	A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults	População (As depicted in Table 1, 89% of the subjects with ADHD had at least one past comorbid psychiatric disorder; for 49% (data were missing for three subjects), the comorbid disorder was also present within the past month)
Rosler, 2013	Correlation of symptomatic improvements with functional improvements and patient-reported outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder with OROS methylphenidate	População (Active or previous mood and anxiety disorders were reported by 48 (12%) and 120 (30%) subjects, respectively, while active or previous alcohol/substance abuse was reported by 3 (0.7%) and 54 (13.5%) subjects)
Koblan, 2015	Dasotraline for the Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults	População (Patients treated for hypertension with stable doses of b-adrenergic receptor antagonists were permitted to continued treatment)
Brown, 2011	Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD	População (More than 80% of the patients in both groups were using \geq concomitant medications (not psychotropics or other ADHD drugs) to treat other medical conditions)
Casas, 2013	Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study	População (Table 1)
Babcock, 2012	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: Analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Adler, 2014	Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Weisler, 2005	Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD	População (Pacientes com comorbidades)
Huss, 2013	Methylphenidate hydrochloride modified release improved inattention and	População

	hyperactivity/impulsivity scores in adult ADHD patients	(Table 1)
Huss, 2014	Methylphenidate hydrochloride modified release in adult with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População (Table 2)
Retz, 2012	Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate	População (Table 2)
Rosler, 2009	A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 2)
Wilens, 2008	A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adult with ADHD	População (Table 1)
Bain, 2012	A randomized pilot study of the efficacy and safety of ABT-089, a novel $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist, in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (77% reported current alcohol use, 30% used nicotine at the time of study entry, and 15% had previously used nicotine)
Biederman, 2010	A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were on a stable medication regimen for at least 3 months and who had a disorder-specific Clinical Global Impression Scale (CGI)-Severity score of 3 or lower (mildly ill) were included)
Biederman, 2006	A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with ADHD	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were receiving a stable medication regimen for at least 3 months and who had a disorder-specific Clinical Global Impression Scale (CGI)-Severity score of 3 or less (mildly ill) were not excluded)
Medori, 2008	A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Currently active and stable psychiatric comorbidities in the study population included mood and anxiety disorders in 12% of patients and personality disorders in 1% of patients)
Camporeale, 2013	Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in European and non-European adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Wilens, 1996	Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder	População (Table 1)
Biederman, 2012	¿Son los estimulantes efectivos en el tratamiento de los déficits de funciones ejecutivas? Resultados de un estudio aleatorizado doble ciego sobre tratamiento con metilfenidato oros en adultos con attention deficit hyperactivity disorder	População (Se incluyeron los individuos tratados por trastornos de ansiedad y depresión que habían recibido una pauta de medicación de gravedad en La impresión clínica global específica de trastorno ≤ 3 (trastorno leve)
Niederhofer, 2004	Tianeptine as a slightly effective therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder	População (Table 1)
Niederhofer, 2012	Treating ADHD with agomelatine	População

		(Age from 17 to 19 years)
Rosler, 2010	Twenty-four treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD	População (Regarding the prevalence of depressive and anxiety disorders the following comorbidity rates were found. Lifetime affective disorders (DSM-IV: 296, 300.4, 311) verum group: 21.2%, placebo group: 24.6%. Current affective disorders (DSM-IV: 300.4, 311) verum group: 13.7%, placebo group: 14.4%. Lifetime anxiety disorders (DSM-IV 300) verum group: 18.3%, placebo group: 26.3%. Current anxiety disorders (DSM-IV 300) verum group: 9.5%, placebo group: 11.9%. A depressive personality disorder (DSM-IV 301.9) or borderline personality disorder (DSM-IV 301.83) were found in 12 and 15%, respectively, in the verum group and in 8 and 16%, respectively, in the placebo population)
Adler, 2015	Pilot study of droxidopa with carbidopa in adults with adhd	População (Allowed concomitant Axis I diagnoses included social anxiety disorder or dysthymia not requiring treatment)
Ginsberg, 2015	Long-term treatment outcome in adult male prisoners with attention-deficit/hyperactivity disorder: three-year naturalistic follow-up of a 52-week methylphenidate trial	População (Table 1)
Koblan, 2015	Dasotraline for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults	População (Patients treated for hypertension with stable doses of β -adrenergic receptor antagonists were permitted to continued treatment)
Philipsen, 2015	Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 1)
Conzelmann, 2016	Methylphenidate and emotional-motivational processing in attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 1)

Nota: NR: Não relatado.

**APÊNDICE 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA ESCALA
DE JADAD DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Estudo (Autor, ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada?	O estudo foi duplo-cego?	O cegamento foi descrito e é adequado?	Foram descritas as perdas e exclusão?	Total	Qualidade
Sutherland, 2012	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Michelson, 2003	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Elevada
Goto, 2010	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Adler, 2008	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Adler, 2009	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Young, 2011	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada

Nota: Pontuação obtida para cada estudo pela Escala de Jadad.

Escala de Jadad. Total < 3: Qualidade fraca; total = 3: Qualidade moderada; total ≥

3: Qualidade elevada. NR: Não relatado no estudo.

**APÊNDICE 4 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA
COCHRANE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Estudo (Autor, Ano)	A sequência de alocação foi adequada?	A alocação foi adequadamente ocultada?	O cegamento de participantes, profissionais e avaliadores foi efetivo?	Foram descritas as perdas e exclusão?	O desfecho foi seletivo?	Outras fontes (Indústria Farmacêutica)
Sutherland, 2012	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Michelson, 2003	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Goto, 2010	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Adler, 2008	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Adler, 2009	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Young, 2011	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

Nota: Avaliação do risco de viés pela ferramenta da Colaboração Cochrane. A avaliação é realizada para cada estudo e estima a possibilidade de existência de risco de viés baixo, moderado ou alto em seus resultados.

**APÊNDICE 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PELO MEDICAL
DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES (MEDDRA®)**

Eventos adversos	Código do evento adverso	Sistema relacionado ao evento adverso	Código da classificação^a
Dor de cabeça	10019211	Nervoso	10029205
Parestesia	10033775	Nervoso	10029205
Tontura	10013573	Nervoso	10029205
Insônia	10022437	Psiquiátrico	10037175
Irritabilidade	10022998	Psiquiátrico	10037175
Sonolência	10041349	Psiquiátrico	10037175
Boca seca	10013781	Gastrointestinal	10017947
Constipação	10010774	Gastrointestinal	10017947
Náusea	10028813	Gastrointestinal	10017947
Vômito	10047700	Gastrointestinal	10017947
Disfunção erétil	10061461	Sexual	10038604
Libido diminuída	10024419	Sexual	10038604
Apetite diminuído	10061428	Metabólico	1068
Fadiga	10016256	Geral	10018065
Hiperidrose	10020642	Geral	10018065

Nota: (a): Código atribuído conforme local em que o evento adverso está alocado.

**APÊNDICE 6 - SEGURANÇA DA ATOMOXETINA *versus* PLACEBO:
INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS POR SISTEMAS**

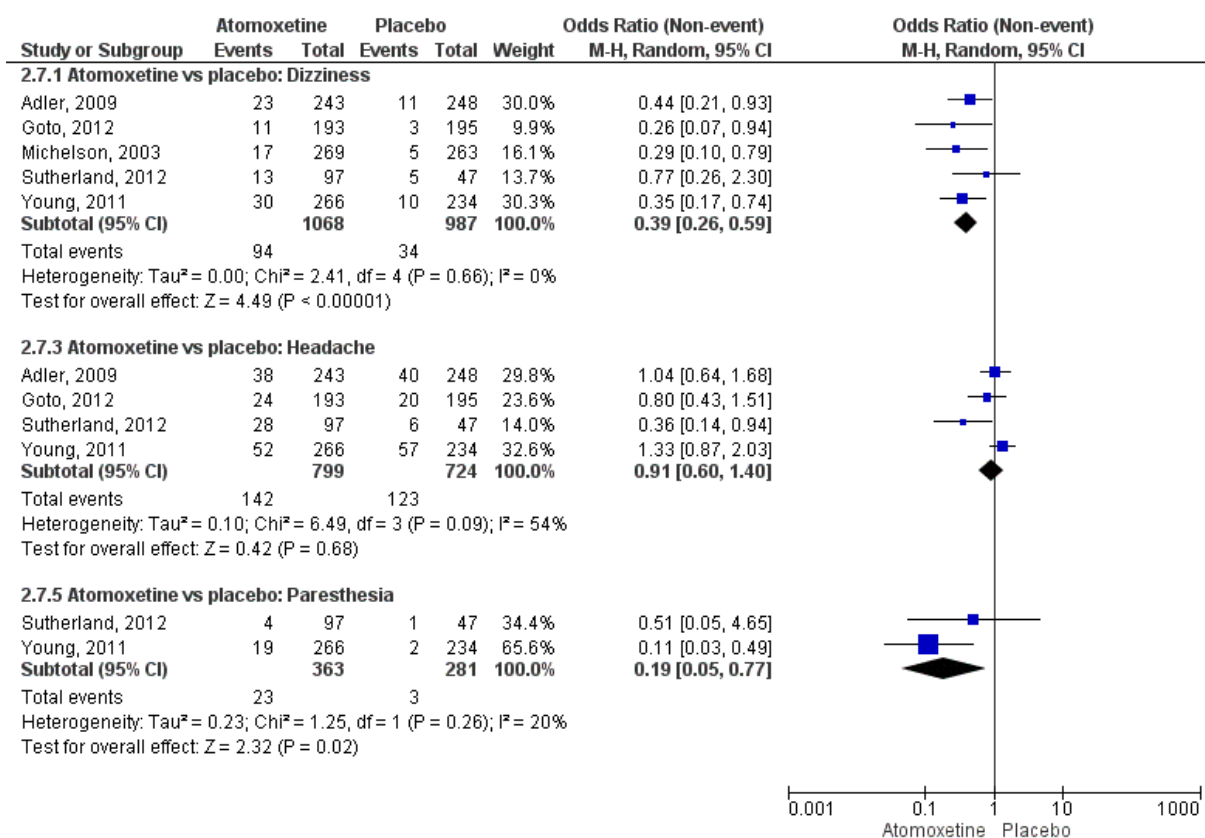


Figura 1. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações no sistema nervoso.

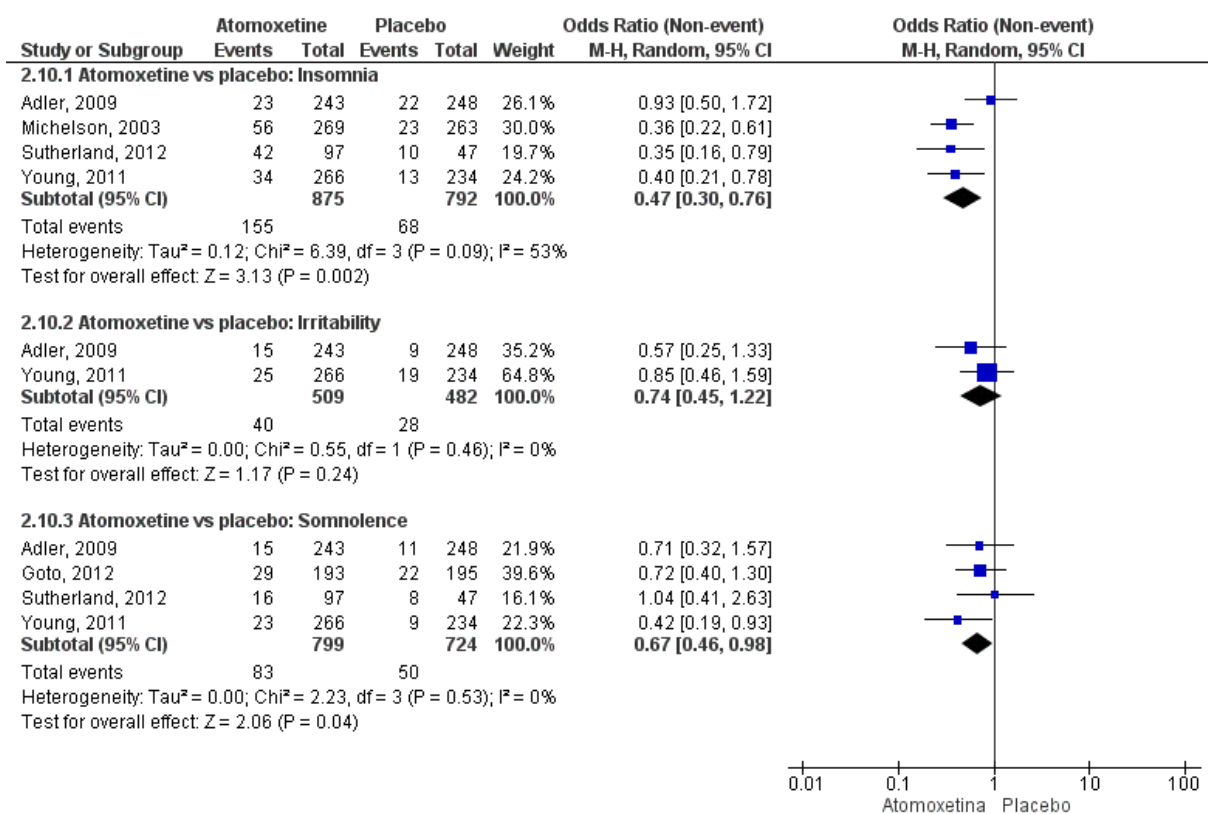


Figura 2. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações psiquiátricas.

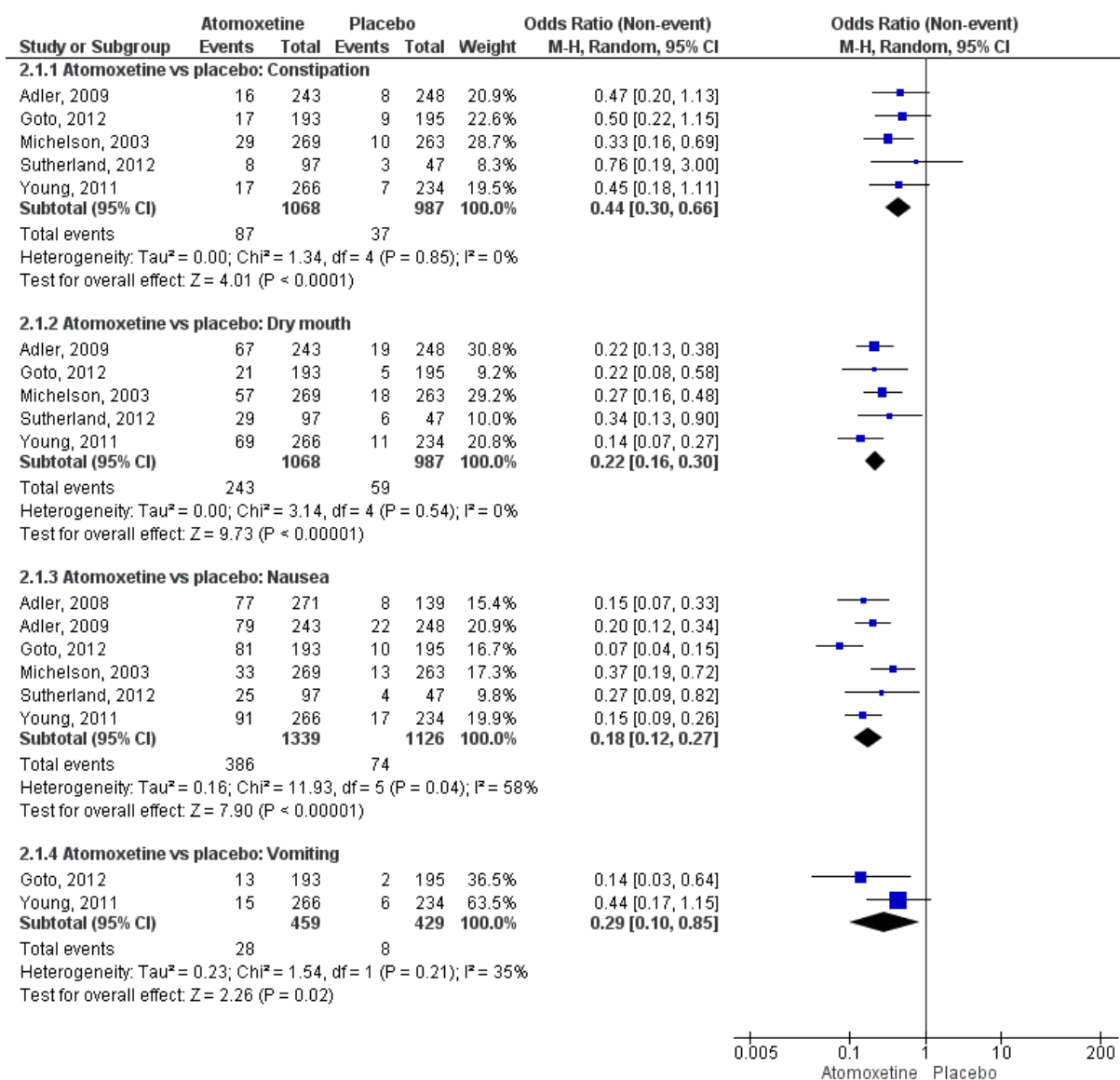


Figura 3. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações gastrointestinais.

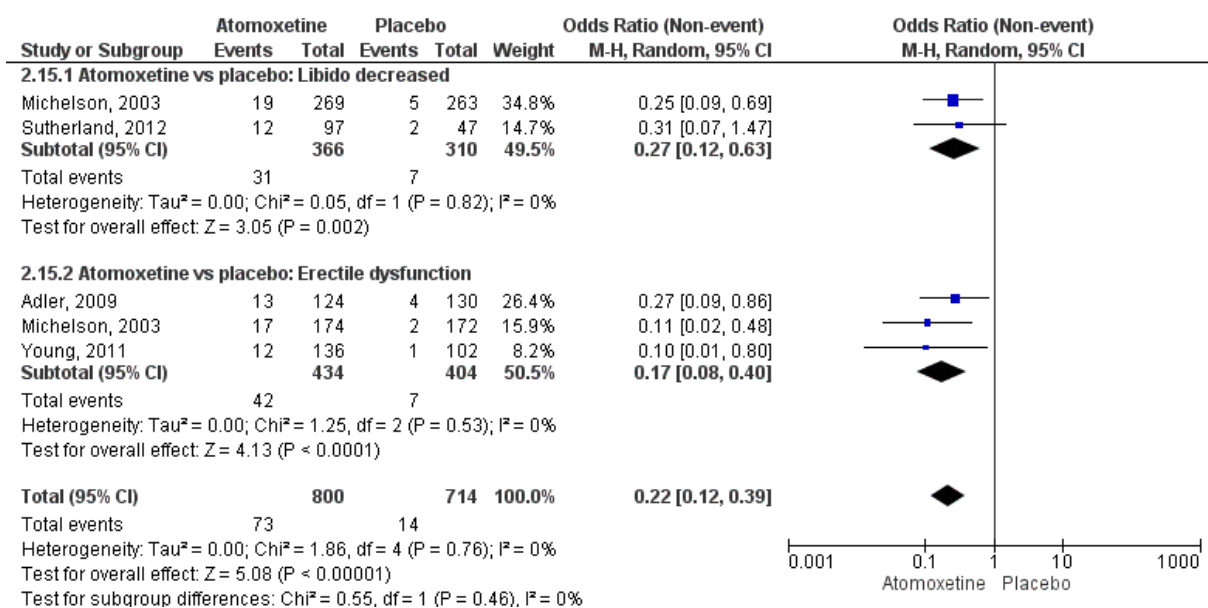


Figura 4. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações sexuais.

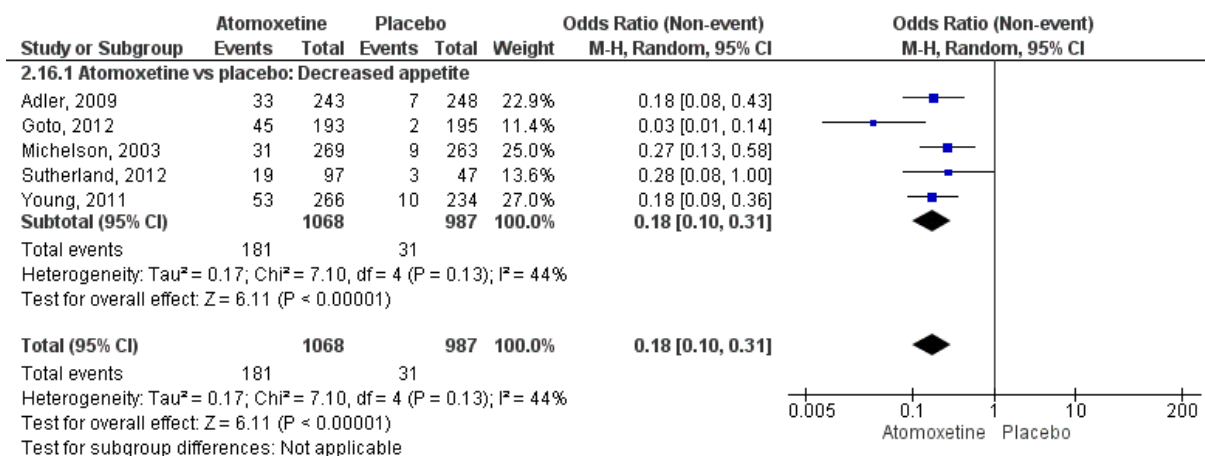


Figura 5. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alteração metabólica.

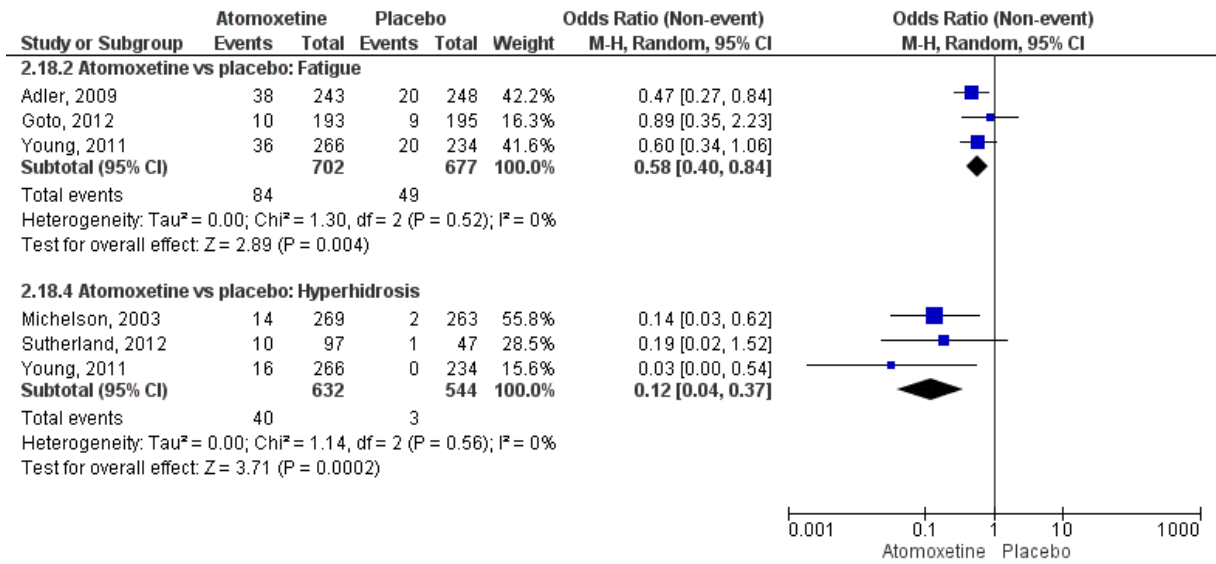


Figura 6. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para alterações gerais.

CAPÍTULO 2

**Segurança do tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com
Hiperatividade em adultos: Uma meta-análise em rede - Revista Pharmacy
Practice: QUALIS/CAPES em Ciências Farmacêuticas B3.**

Número de palavras: 2438

Número de figuras: 3

Número de tabelas: 3

Material suplementar: 6 apêndices

Segurança do tratamento do Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade em adultos: Uma meta-análise em rede

Danielly Chierrito de Oliveira. Mestranda do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. danielly_chierrito@hotmail.com

Patricia Guerrero de Sousa. Mestre em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. pguerrero27@yahoo.com.br

Suzane Virtuoso. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. suvirtuoso@yahoo.com.br

Fernanda Stumpf Tonin. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná. Departamento de Farmácia. Universidade Federal do Paraná. Brasil. fer_stumpf_tonin@hotmail.com

Camila Borges dos Reis. Mestranda do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. camilab_mila@hotmail.com

Fernando Fernandez-Llimos. Doutor em Farmácia Assistencial. Curso de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Universidade de Lisboa. Portugal. f-llimos@cipf-es.org

Roberto Pontarolo. Doutor em Ciências (Bioquímica). Docente do curso de Farmácia. Departamento de Farmácia. Universidade Federal do Paraná. Brasil. pontarolo@ufpr.br

Andréia Cristina Conegero Sanches. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente do curso de Farmácia. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Brasil. andreiaconegero@gmail.com

Endereço para correspondência: Andréia Cristina Conegero Sanches. Rua Universitária, 2069, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Laboratório de Farmacologia, Jardim Universitário, Cascavel/PR, 85819-110, (45) 3220-3156, andreiaconegero@gmail.com

RESUMO

Introdução: Em torno de 2,5% a 3,4% dos indivíduos adultos são diagnosticados com Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH). A escolha do tratamento medicamentoso adequado deve se basear em evidências seguras e de qualidade. **Objetivo:** Reunir evidências de segurança dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH em pacientes adultos sem comorbidades associadas. **Métodos:** Uma revisão sistemática foi atualizada em junho de 2016 nas bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info e International Pharmaceutical Abstracts. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, que avaliaram a segurança de medicamentos utilizados para TDAH. As análises estatísticas foram conduzidas por meta-análises diretas e de comparação múltipla. **Resultados:** 7487 estudos foram encontrados e, destes, 10 (n = 3006) foram incluídos nas análises. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas comparações para os desfechos: Appetite diminuído entre atomoxetina e placebo (OR 0,15 [ICr 95% 0,05; 0,38]) e sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo (OR 0,06 [ICr 95% 0,00; 0,51]); insônia entre atomoxetina e placebo (OR 0,48 [ICr 95% 0,27; 0,88]) e sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo (OR 0,23 [ICr 95% 0,06; 0,76]); sonolência entre atomoxetina e metilfenidato OROS (OR 0,24 [ICr 95% 0,06; 0,97]) e libido diminuída entre atomoxetina e placebo (OR 0,28 [ICr 95% 0,08; 0,90]). **Conclusão:** Foi possível gerar evidências sobre o perfil de segurança de medicamentos para TDAH, apontando que atomoxetina e psicoestimulantes estão mais envolvidos com os eventos adversos relatados. Porém, ainda há algumas lacunas a serem preenchidas e mais estudos envolvendo esses medicamentos e análises farmacoeconômicas devem ser conduzidas para subsidiar tomadas de decisão em saúde.

Palavras-chave: TDAH, *network*, *mixed treatment comparison*, eventos adversos

INTRODUÇÃO

Os indivíduos acometidos pelo Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) são caracterizados por sintomas de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade/impulsividade (1,2). Em adultos, a prevalência é de 2,5% a 3,4% (3,4), e a maioria (56% - 62%) é diagnosticada com o subtipo combinado, que apresenta ambos os sintomas, seguido de predominantemente inatentos (31% - 37%) e hiperativo/impulsivos (2% - 7%) (5,6).

O tratamento farmacológico em pacientes adultos considera psicoestimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, sais de anfetaminas, dexanfetamina), não estimulante cerebral (atomoxetina), antidepressivos, agonista alfa-2 (clonidina, guanfacina), bavisant, modafinil, metadoxina e mecamilanina (7-21). Uma revisão de *guidelines* (22), baseada em evidências para o tratamento farmacológico do TDAH em crianças, adolescentes e adultos, considera os psicoestimulantes como medicamentos de primeira escolha; atomoxetina como segunda linha de tratamento e os demais medicamentos acima citados como de uso *off-label*. Porém, relatam-se alguns eventos adversos, como perda de apetite, dor abdominal, dor de cabeça e distúrbios do sono relacionados ao uso de estimulantes cerebrais. Outros sintomas, como sonolência, distúrbios do trato gastrointestinal, diminuição do apetite, aumento de pensamentos suicidas, e hepatite estão associados ao uso de atomoxetina (22-24). Nesse contexto, considerando que o TDAH é uma doença passível de permanecer na vida adulta em até 65% dos casos diagnosticados na infância (25), aumentando assim o consumo e exposição aos medicamentos, faz-se necessário conhecer os perfis de segurança desses medicamentos.

Para a escolha do tratamento adequado, o clínico deve se basear em evidências robustas e de qualidade sobre determinada intervenção. As revisões sistemáticas com elemento estatístico (meta-análises) de ensaios clínicos randomizados representam o topo da pirâmide dos níveis de evidências em saúde e podem auxiliar na reunião de informações sobre medicamentos (26-27). As meta-análises, por sua vez, podem ser conduzidas por meio de comparação direta, ou seja, meta-análise tradicional, ou combinando evidências diretas, indiretas e mistas, meta-análise de múltiplas comparações (*mixed treatment comparison* – MTC), obtendo assim uma rede (28,29). A MTC permite a comparação entre mais de duas intervenções, mesmo quando essas não foram comparadas diretamente na

literatura, fornecendo uma visão mais abrangente de todas as evidências disponíveis.

Até o momento, apenas uma meta-análise em rede sobre o tratamento do TDAH em adultos foi publicada. Porém, os autores avaliaram alguns desfechos de eficácia e tolerabilidade de apenas dois medicamentos, atomoxetina e metilfenidato OROS (30). Além disso, na literatura, são poucas as comparações diretas (*head-to-head*) existentes entre os medicamentos de interesse em ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos diagnosticados com TDAH. Assim, o objetivo deste estudo foi reunir evidências de segurança relacionadas aos eventos adversos decorrentes dos medicamentos disponíveis para o tratamento do TDAH em pacientes adultos diagnosticados com esse transtorno sem comorbidades associadas.

MÉTODOS

O delineamento da pesquisa foi realizado por meio das Recomendações do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (31) e “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2011” (32).

- **Buscas estratégicas, seleção dos estudos e extração de dados**

A busca sistemática foi realizada nas bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, Scielo, Psyc Info e International Pharmaceutical Abstracts, usando os descritores clinical trial, clinical trials, random*, random allocation, attention deficit hyperactivity disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, attention deficit disorder, adhd, adult*, adult, adults, combinados com os operadores booleanos AND e OR e atualizada em junho de 2016 (Ver Apêndice 1 em material suplementar a estratégia de busca completa). Idioma ou período de tempo não foram usados como limitação para as buscas. Também foi realizada busca de artigos elegíveis através de referências bibliográficas dos artigos incluídos durante a busca manual.

Ensaio clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, que compararam medicamentos utilizados no tratamento do TDAH e avaliaram desfechos de segurança em pacientes com o transtorno, sem comorbidades associadas, foram estabelecidos como critérios de inclusão. Os desfechos avaliados foram: incidência

dos eventos adversos anorexia, apetite diminuído, insônia, sonolência e libido diminuída, extraídos conforme dados dos estudos.

As etapas de leitura de títulos e resumos, leitura dos artigos na íntegra, e fase de extração de dados foram realizadas por dois autores independentes e em casos de divergências foi consultado um terceiro revisor, sendo os estudos excluídos expostos no Apêndice 2 em material suplementar.

- **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Os artigos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica pela Escala de Jadad (33) (Ver Apêndice 3 em material suplementar) e risco de viés pela ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane (32) (Ver Apêndice 4 em material suplementar). Os resultados não foram utilizados como critérios de exclusão, mas foram considerados quanto à interpretação dos resultados.

- **Análises estatísticas**

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Review Manager versão 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Sweden) (32), e Addis (Aggregate Data Drug Information System) versão 1.16.5 (34).

Para as meta-análises tradicionais (medicamento *versus* placebo) foram calculadas medidas de efeito, como *odds ratio* (OR), com intervalos de confiança de 95%, usando o método estatístico Mantel-Haenszel, modelo de efeitos randômicos, sendo estatisticamente significativo $p < 0,05$. A heterogeneidade foi estimada pela estatística I^2 , sendo considerada baixa ($I^2 < 25\%$), moderada ($25\% < I^2 < 50\%$), ou elevada ($I^2 > 50\%$) (35). Para análise de sensibilidade, foi realizada a retirada hipotética de estudos, com o intuito de apurar a influência de cada estudo na estimativa global do efeito.

Quanto à meta-análise em rede de múltiplas comparações envolvendo comparações diretas e indiretas, foi utilizado o modelo estatístico Bayesiano, ajustado com cadeia de Monte Carlo Markov. Foram construídas redes para cada um dos desfechos em estudo. Foram considerados intervalos de credibilidade (ICr) de 95% e medida de efeito de *odds ratio*. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises de consistência foram realizadas para avaliar o efeito relativo de cada um dos medicamentos em cada rede. A robustez das redes foi avaliada pela análise de *node-splitting* (36), na qual se consideram

diferenças entre as comparações diretas e indiretas de um determinado nó ($p < 0,05$ representa inconsistência de dados, a qual deve ser avaliada). Além disso, um ranking de probabilidades foi elaborado para cada desfecho, considerando a probabilidade de cada medicamento ser classificado como pior e melhor opção terapêutica (28,29,37).

- **Preceitos éticos**

O presente trabalho não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que os estudos utilizados foram aprovados pelo Comitê de suas respectivas instituições. Em virtude disso, também está isento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Foi identificado um total de 7487 estudos inicialmente, dentre os quais 1138 eram duplicatas. A leitura de títulos e resumos foi realizada em 6349, dos quais, 86 foram selecionados para leitura na íntegra. Com isso, 10 ensaios clínicos (9, 14,15,19,38-43) foram elegíveis para as análises propostas, sendo: 5 de atomoxetina, 2 de sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada, 1 de metilfenidato OROS, 1 de bupropiona e 1 de bavisant. O processo dessa seleção está disposto na Figura 1. Nenhum estudo foi adicionado a partir da busca manual.

As características principais de cada estudo incluído na revisão sistemática estão resumidas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre os anos de 2003 e 2014. O período médio de tratamento foi de 10,5 semanas, sendo 4 e 24 o menor e maior período, respectivamente. Os medicamentos variaram quanto a sua formulação, sendo atomoxetina, bupropiona e bavisant de liberação imediata e sais mistos de anfetaminas e metilfenidato OROS de liberação prolongada. O total de pacientes randomizados foi de 3006 indivíduos, com idade média relatada de 37,1 anos. Em relação à avaliação da qualidade metodológica dos estudos, a média do score obtido pela Escala de Jadad foi de 4,0, sendo que 7 artigos possuíam qualidade elevada e 3 moderada. A avaliação do risco de viés mostrou que a maioria dos estudos não descreveu corretamente o sigilo da alocação, e que o domínio com risco de viés mais alto foi o de outras fontes de viés, quando se informou financiamento/suporte da indústria farmacêutica e presença de conflitos de interesses.

Com os estudos incluídos, foi possível realizar meta-análises diretas e também elaborar rede global de comparações (Figura 2) com todos os medicamentos (braços) incluídos e um comparador comum (placebo). Foram realizadas comparações para os eventos adversos anorexia, apetite diminuído, insônia, sonolência e libido diminuída a partir da rede global. A composição de cada uma das redes está disposta na Tabela 2.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas comparações dos desfechos apetite diminuído, insônia, sonolência e libido diminuída (Tabela 3), não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa apenas para o desfecho anorexia. Como não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente atomoxetina e metilfenidato OROS para o evento sonolência, o resultado obtido provém somente da MTC (Ver Apêndice 5 e 6 em material suplementar).

As meta-análises apresentaram heterogeneidades que variaram entre baixa e elevada. Em relação ao desfecho apetite diminuído, na análise da atomoxetina *versus* placebo, quando retirado hipoteticamente o estudo de Goto (39), a heterogeneidade tornou-se nula. Um fator que pode estar relacionado a essa informação é que a pesquisa foi conduzida no Japão, Coréia do Sul e Taiwan, enquanto os demais estudos incluídos foram realizados na América do Norte. Na comparação entre atomoxetina e placebo para o desfecho insônia, a retirada hipotética do estudo de Adler (40), tornou a heterogeneidade nula, sendo que essa influência pode ser explicada pelo fato da dose analisada no estudo para o início do tratamento ser a menor entre as utilizadas.

Devido à geometria simplificada das redes formadas, somente um *node-split* foi visualizado nas análises, o qual foi observado para o desfecho sonolência (OR - 1,38 [ICr 95% -4,59; 0,72]) para direta; (OR -1,50 [ICr 95% -3,50; 0,15]) para indireta; e (OR -1,41 [ICr 95% -2,90; -0,03]) para mista, porém, com valor de $p = 0,93$ ($> 0,05$), revelando robustez da rede.

Foram obtidos rankings dos medicamentos para cada desfecho. Os fármacos têm probabilidades de ocupar cada uma das posições do ranking, sendo que a primeira posição leva à maior incidência do desfecho (menos seguro) e a última posição revela maior segurança (Figura 3).

Observa-se que os psicoestimulantes sais mistos de anfetaminas têm maior probabilidade de provocar os eventos apetite diminuído (81%), insônia (79%) e anorexia (41%), e a opção mais segura sugerida foi atomoxetina (81%) em casos de

perda de apetite e bupropiona (48% em anorexia, 32% em insônia). Porém, quanto à sonolência, a bupropiona (75%) passou a ter maior probabilidade de provocar o evento, enquanto o metilfenidato OROS (91%) foi considerado a melhor opção. A atomoxetina (77%) apresentou maior chance de desencadear libido diminuída e o bavisant de 3 mg (44%) mostrou-se a melhor opção para este desfecho.

DISCUSSÃO

Esta é a primeira meta-análise em rede de segurança de cinco principais medicamentos para o tratamento do TDAH em adultos sem outras comorbidades. Foram considerados ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, por representarem evidências mais robustas e de qualidade superior. O emprego da técnica MTC permitiu, além da comparação direta entre os medicamentos e placebo, comparações indiretas entre os cinco medicamentos (*head-to-head*) e suas respectivas dosagens. Bushe e colaboradores (2016) (30) realizaram um estudo com metodologia semelhante em pacientes adultos com o transtorno, porém, foram avaliados atomoxetina e metilfenidato OROS em diferentes desfechos, não considerando a segurança dos mesmos.

De maneira geral, poucas diferenças estatisticamente significativas foram observadas. A maioria ocorreu em relação ao placebo (atomoxetina *versus* placebo; sais mistos de anfetaminas *versus* placebo), evidenciando que o placebo foi mais seguro para os desfechos avaliados. Já a comparação *head-to-head* atomoxetina *versus* metilfenidato OROS demonstrou que este último é mais seguro, levando a menos sonolência. Isso decorre do mecanismo de ação dos psicoestimulantes, os quais desencadeiam estado de alerta no paciente devido ao aumento da concentração extracelular de dopamina e norepinefrina no córtex pré-frontal, e dopamina no estriado, com efeito excitatório no Sistema Nervoso Central (44).

Takahashi e colaboradores, 2014 (10) realizaram ensaio clínico randomizado, com 143 adultos com TDAH tratados com metilfenidato OROS que não relataram sonolência como evento adverso, no entanto, 15 (10,5%) deles apresentaram insônia. Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, durante 7 semanas comparou grupo tratado com metilfenidato OROS (n = 110) com grupo placebo (n = 116) e apontou que 3 (2,7%) pacientes tratados reportaram sonolência e 10 (9,1%) insônia (40). Os psicoestimulantes são considerados a primeira linha de tratamento para o TDAH (1,45). Porém, como observado neste estudo e relatado na literatura,

há eventos adversos envolvidos, como: Insônia, apetite diminuído, anorexia, perda de peso, agitação correlacionados com seu mecanismo de ação (10,19,40).

Já a atomoxetina é um não estimulante cerebral, inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina (46,47). Uma análise integrada de 15 ensaios clínicos mostrou eventos adversos decorrentes de seu uso comparado ao placebo, sendo que apetite diminuído, insônia e sonolência foram reportados em 14,9%, 11,3% e 6,0% dos casos, respectivamente (48). Em relação a eventos adversos relacionados ao sistema sexual, um estudo avaliou sua frequência durante o tratamento com atomoxetina *versus* placebo, e libido diminuída ocorreu em 4,6% dos pacientes (49).

O aumento desses eventos adversos relaciona-se ao possível efeito periférico não seletivo nas terminações nervosas adrenérgicas em células do músculo liso do esfíncter e artérias uretrais (50,51) o que respalda o resultado encontrado para este desfecho.

As análises estatísticas demonstraram robustez das redes formadas, podendo os resultados ser utilizados com critério para tomada de decisões. Os medicamentos sais mistos de anfetaminas de liberação modificada e atomoxetina revelam-se ainda com eventos adversos marcantes de suas classes, o que deve ser levado em consideração durante a escolha terapêutica junto de cada paciente. Medicamentos como bupropiona e bavisant parecem promissores e devem ser melhor investigados. Além do perfil de segurança e eficácia, faz-se interessante conduzir estudos farmacoeconômicos a fim de avaliar os custos e benefícios de cada terapia.

Este estudo apresenta algumas limitações. Foram incluídos apenas 10 ensaios clínicos randomizados nas meta-análises, o que pode ter subestimado as diferenças estatísticas entre as comparações. Mesmo assim, as estratégias nas bases de dados e busca manual não revelaram estudos adicionais, demonstrando que as informações disponíveis na literatura foram todas reunidas. Além disso, o emprego da metodologia MTC confirmou os resultados obtidos nas meta-análises convencionais e permitiu que novas evidências fossem geradas até o momento com comparações *head-to-head*. Não foi possível realizar análise de eficácia com os medicamentos, uma vez que as escalas de avaliação em neurociência são muitas vezes divergentes e há uma falta de padronização dos dados.

CONCLUSÃO

Este estudo, através da combinação de técnicas estatísticas, gerou evidências de que os sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e

atomoxetina estão mais envolvidos com os eventos adversos apetite diminuído e insônia, e atomoxetina com sonolência e libido diminuída. Os dados encontrados neste estudo estão de acordo com evidências já existentes e seus resultados podem auxiliar decisões clínicas, direcionando para a escolha da melhor opção para cada perfil de paciente.

FIGURAS

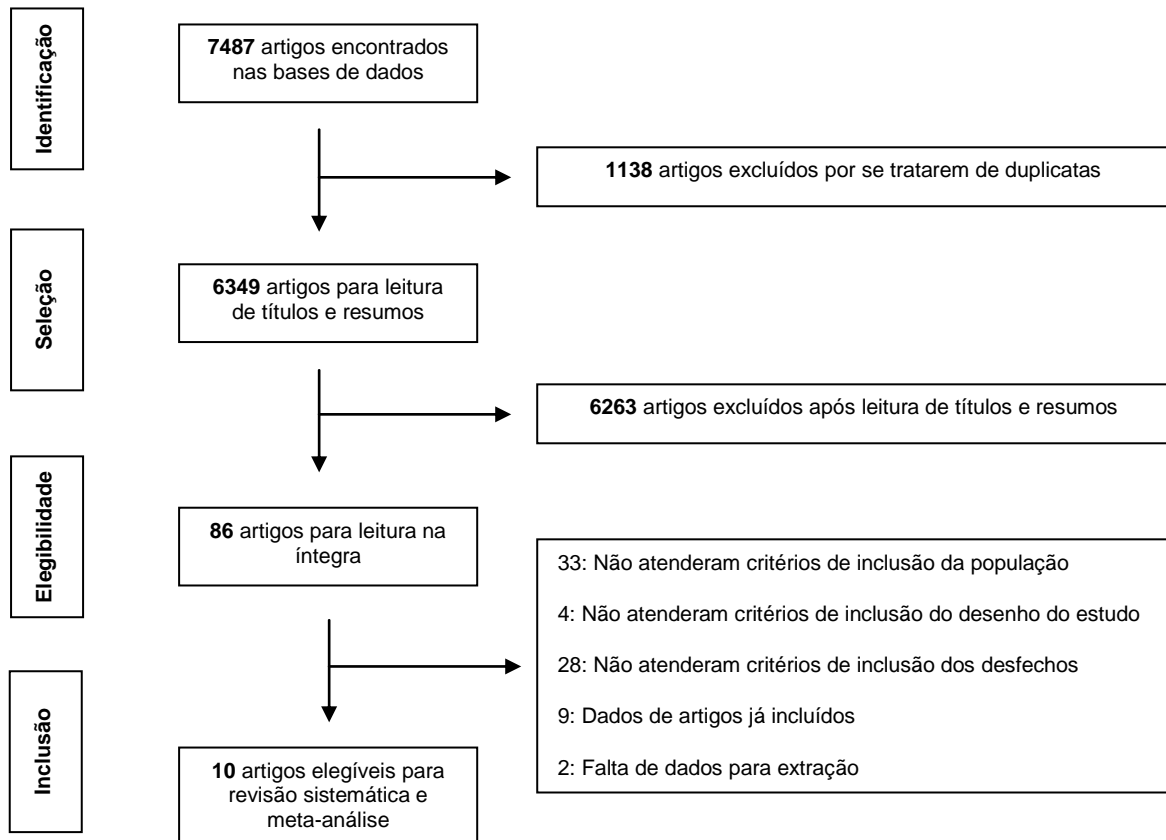


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos (PRISMA).

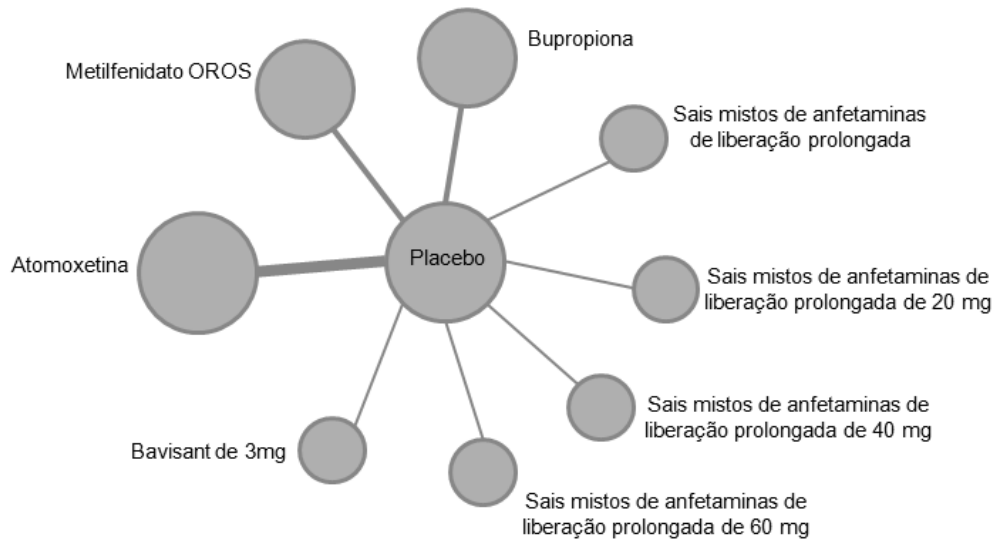


Figura 2. Rede com todas as comparações dos tratamentos. O tamanho dos nós corresponde ao número de ensaios clínicos para cada medicamento. Tratamentos comparados de forma direta com o placebo estão ligados com uma linha, cuja espessura corresponde ao número de ensaios que avaliam a comparação.

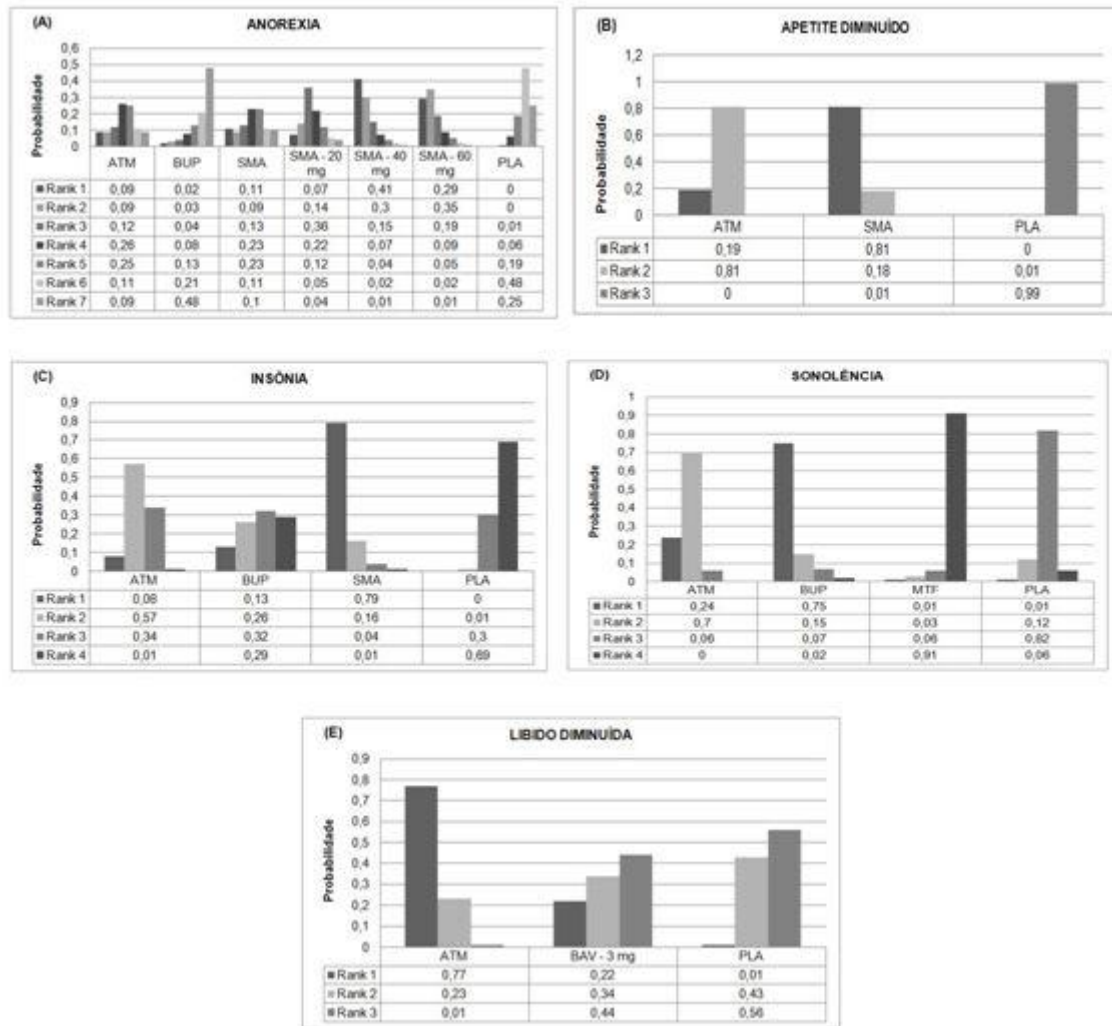


Figura 3. Probabilidade de cada medicamento ocupar uma determinada posição para cada desfecho considerado. ATM: Atomoxetina; BUP: Bupropiona; SMA: Sais mistos de anfetaminas de liberação modificada; MTF: Metilfenidato OROS; BAV - 3 mg: Bavisant - 3 mg; PLA: Placebo; A: Evento adverso anorexia; B: Evento adverso apetite diminuído; C: Evento adverso insônia; D: Evento adverso sonolência; E: Evento adverso libido diminuída.

TABELAS

Tabela 1: Características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	País	Medicamento	Jadad ^a	N total	Gênero masculino (%)	Faixa etária média (SD)	Período de randomização (semanas)	Dose inicial e final (mg/dia)
Sutherland, 2012	EUA	ATM	3	144	NR	(NR)	7	40 - 100
Michelson, 2003	América do Norte	ATM	5	536	348 (64,9)	41,2 (NR)	10	60 - 120
Goto, 2012	Japão, Coréia do Sul, Taiwan	ATM	3	388	185 (47,7)	32,3 (8,0)	10	40 - 120
Adler, 2009	EUA	ATM	4	501	NR (50,0)	37,6 (NR)	24	25 - 100
Young, 2011	EUA	ATM	4	502	239 (47,6)	41,3 (NR)	24	40 - 100
Adler, 2009	EUA	MTF	5	229	129 (56,3)	39,1 (NR)	7	36 - 108
Weisler, 2006	NR	SMA	4	248	149 (60,1)	39,2 (NR)	4	20 - 60
Spencer, 2008	EUA	SMA	4	272	136 (50,0)	36,5 (10,2)	7	12,5 - 75
Hamed, 2014	Iran	BUP	3	42	27 (64,3)	33,5 (NR)	6	75 - 150
Weisler, 2012	EUA	BAV	5	144	NR	33,2 (NR)	6	3

Nota: NR: Não relatado; ATM: Atomoxetina; MTF: Metilfenidato OROS; SMA: Sais mistos de anfetaminas de liberação modificada; BUP: Bupropiona; BAV: Bavisant - 3 mg; N total: Número total de participantes (grupo tratado + grupo placebo); SD: *Standard deviation* - Desvio padrão; EUA: Estados Unidos da América; (a) Pontuação obtida na escala de Jadad para avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

Tabela 2. Composição das análises de redes formadas para cada desfecho.

Evento adverso	Medicamentos	
Anorexia	Atomoxetina Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada (20 mg, 40 mg, 60 mg, 12,5-75 mg) Bupropiona	Placebo
Apetite diminuído	Atomoxetina Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada (12,5-75 mg)	
Insônia	Atomoxetina Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada (12,5-75 mg) Bupropiona	
Sonolência	Atomoxetina Metilfenidato OROS Bupropiona	
Libido diminuída	Atomoxetina Bavisant (3mg)	

Tabela 3. Resultados finais das comparações estatisticamente significativas por meta-análises tradicionais e em rede.

Eventos adversos	Comparações	Meta-análise tradicional	MTC
		OR, IC 95%	OR, ICr 95%
Apetite diminuído	Atomoxetina e placebo	0,18 (0,10; 0,31)	0,15 (0,05; 0,38)
	Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo	0,08 (0,03; 0,18)	0,06 (0,00; 0,51)
Insônia	Atomoxetina e placebo	0,47 (0,30; 0,76)	0,48 (0,27; 0,88)
	Sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada e placebo	0,28 (0,16; 0,49)	0,23 (0,06; 0,76)
Sonolência	Atomoxetina e metilfenidato OROS	NA	0,24 (0,06; 0,97)
Libido diminuída	Atomoxetina e placebo	0,27 (0,12; 0,63)	0,28 (0,08; 0,90)

Nota: NA: Não avaliado; OR: *odds ratio*; IC: Intervalo de confiança; ICr: Intervalo de credibilidade.

APÊNDICES DO CAPÍTULO 2

**APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS
PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

PUBMED

((((((((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract] OR clinical trial[Title/Abstract] OR clinical trials[Title/Abstract] AND random*[Title/Abstract] OR random allocation[Title/Abstract] AND cohort[Title/Abstract] AND attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract] OR attention deficit disorder[Title/Abstract] OR attention deficit-hyperactivity disorder[Title/Abstract] OR adhd[Title/Abstract] AND adult*[Title/Abstract])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY("clinical trial" OR "clinical trials") AND ("random*" OR "random allocation") AND ("cohort") AND ("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND ("adult" OR "adults")

SCIENCE DIRECT

TITLE-ABS-KEY("clinical trial") AND TITLE-ABS-KEY("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND TITLE-ABS-KEY("adult" OR "adults")

TITLE-ABS-KEY("cohort") AND TITLE-ABS-KEY("attention deficit disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "adhd") AND TITLE-ABS-KEY("adult" OR "adults")

THE COCHRANE LIBRARY

#1: attention deficit hyperactivity disorder

#2: adult or adults

#1 AND #2

Fitros: Cochrane Central Register of Controlled Trials

WEB OF SCIENCE

TS=("clinical trial" or "clinical trials") AND TS=("random*" or "random allocation") AND TS=("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorder" or "adhd") AND TS=("adult" or "adults")

TS=("cohort") AND TS=("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorder" or "adhd") AND TS=("adult" or "adults")

SCIELO

attention deficit hyperactivity disorder OR (attention deficit-hyperactivity disorder) OR (attention deficit disorder) OR (adhd) AND (adult) OR (adults)

PSYC INFO

Abstract : clinical trial *AND* **Abstract** : random allocation *OR* **Abstract** : random *AND* **Abstract** : cohort *AND* **Abstract** : attention deficit hyperactivity disorder *AND* **Age Group** : Adulthood (18 yrs & older)

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (IPA)

(clinical trial or clinical trials) and (attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit-hyperactivity disorder or attention deficit disorder or adhd) and (adult or adults)

(cohort) and (attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit-hyperactivity disorder or attention deficit disorder or adhd) and (adult or adults)

**APÊNDICE 2 - ESTUDOS EXCLUÍDOS, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA, DA
REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS**

Estudo (Autor, ano)	Título	Motivo de Exclusão
Pandina, 2012	Exploratory analyses efficacy by sex and age of a histamine 3 (h3) receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Manor, 2013	Metadoxine: A novel extended-release nonstimulant drug for treating ADHD	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2012	Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of treatment on family functioning	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2013	Atomoxetine tolerability in pediatric and adult patients receiving different dosing strategies	Dados de estudo incluído
Lee, 2014	Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Korean adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Faraone, 2005	Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A drug-placebo response curve analysis	Dados de estudo incluído
Adler, 2013	Self-reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study	Dados de estudo incluído
Adler, 2009	Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Dados de estudo incluído
Wietecha, 2016	Atomoxetine increased effect over time in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated for up to 6 months: Pooled analysis of two Double-blind, placebo-controlled, randomized trials	Dados de estudo incluído
Tanaka, NR	Assessment of effects of atomoxetine in adult patients with ADHD: Consistency among 3 geographic regions in a response maintenance study	Dados indisponíveis para extração
Schaeuble, NR	Efficacy of prolonged-release methylphenidate in a randomized controlled trial in adults with ADHD: Secondary endpoints	Dados indisponíveis para extração
Wilens, 2006	ABT-089, A neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a pilot study	Desenho do estudo (Crossover trial)
Potter, 2014	AZD3480, a novel nicotinic receptor agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults	Desenho do estudo (Within-subject crossover)
Wilens, 2005	Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo (Baseado em estudos que não cumpriram os critérios de inclusão)
Sobanski, 2015	Patterns of long-term and short-term responses in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder in a completer cohort of 12 weeks or more with atomoxetina	Desenho do estudo (Baseado em estudos que não cumpriram os critérios de inclusão)
Faraone, 2012	Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: An exploratory study	Desfechos
Manor, 2013	Efficacy of metadoxine extended release in patients with predominantly inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Adler, NR	EPA-0672 – Efficacy outcomes in age and sex subgroups from two clinical trials of	Desfechos

	lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	
Waxmonsky, 2011	Prediction of placebo response in 2 clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of adhd	Desfechos
Buitelaar, 2012	Predictors of placebo response in adults with adhd: Data from 2 randomized trials of osmotic-release oral system methylphenidate	Desfechos
Lin, 2016	Atomoxetine treatment strengthens an anti-correlated relationship between functional brain networks in medication-naïve adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Desfechos
Mette, 2015	No clear association between impaired short-term or working memory storage and time reproduction capacity in adult adhd patients	Desfechos
Arnold, 2014	A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD	Desfechos
Faraone, 2005	Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Reimherr, 2005	Bupropion SR in adults with ADHD: A short-term, placebo-controlled trial	Desfechos
Kuperman, 2001	Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults	Desfechos
Mattingly, 2013	Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Biederman, 2006	A double-blind comparison of galantamine hydrogen bromide and placebo in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A pilot study	Desfechos
Amiri, 2012	Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Adler, 2008	Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Bilodeau, 2014	Duloxetine in adults with ADHD: A randomized, placebo-controlled pilot study	Desfechos
Potter, 2009	Effects of acute ultra-low dose mecamylamine on cognition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	Desfechos
Spencer, 2007	Efficacy and safety of dexmethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Chronis-Tuscano, 2008	Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting	Desfechos
Riahi, 2010	Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial	Desfechos
Adler, 2008	Functional outcomes un the treatment of adults with ADHD	Desfechos
Adler, 2013	Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Desfechos

Brams, 2012	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized withdrawal design	Desfechos
Paterson, 1999	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder	Desfechos
Manor, 2012	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desfechos
Takahashi, 2014	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan	Desfechos
Adler, 2006	Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD	Desfechos
Ernst, 1996	Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Clinical efficacy and safety	Desfechos
Biederman, 2011	Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were on a stable medication regimen for at least 3 months, and who had a disorder specific CGI-Severity score ≤ 3 (mildly ill) were included)
Adler, 2014	Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF-A in young adults with ADHD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	População (Participants with concomitant current (if diagnosed greater than 6 months immediately prior to visit 1) or lifetime diagnoses of specific phobias, generalized anxiety disorder, or social anxiety disorder were allowed in the trial, as were participants with a current (if diagnosed greater than 2 years immediately prior to visit 1) or lifetime history of dysthymia)
Durell, 2013	Atomoxetine Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	População (Participants with concomitant current or lifetime diagnoses of specific phobias, generalized anxiety disorder, or social anxiety disorder were allowed in the trial, as were participants with a history of dysthymia within 2 years of study screening)
Wilens, 2005	Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized placebo-controlled study	População (Table 1)
Bierderman, 2007	Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Wilens, 2001	A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults	População (As depicted in Table 1, 89% of the subjects with ADHD had at least one past comorbid psychiatric disorder; for 49% (data were missing for three subjects), the comorbid disorder was also present within the past month)
Rosler, 2013	Correlation of symptomatic improvements with functional improvements and patient-reported outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder with OROS	População (Active or previous mood and anxiety disorders were reported by 48 (12%) and 120 (30%) subjects, respectively, while active or previous

	methylphenidate	alcohol/substance abuse was reported by 3 (0.7%) and 54 (13.5%) subjects)
Koblan, 2015	Dasotraline for the Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults	População (Patients treated for hypertension with stable doses of b-adrenergic receptor antagonists were permitted to continued treatment)
Brown, 2011	Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD	População (More than 80% of the patients in both groups were using \geq concomitant medications (not psychotropics or other ADHD drugs) to treat other medical conditions)
Casas, 2013	Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study	População (Table 1)
Babcock, 2012	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: Analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Adler, 2014	Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study	População (Utiliza população de artigos que não cumpriram critérios de inclusão)
Weisler, 2005	Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD	População (Pacientes com comorbidade)
Huss, 2013	Methylphenidate hydrochloride modified release improved inattention and hyperactivity/impulsivity scores in adult ADHD patients	População (Table 1)
Huss, 2014	Methylphenidate hydrochloride modified release in adult with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População (Table 2)
Retz, 2012	Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate	População (Table 2)
Rosler, 2009	A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 2)
Wilens, 2008	A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adult with ADHD	População (Table 1)
Bain, 2012	A randomized pilot study of the efficacy and safety of ABT-089, a novel α 2 neuronal nicotinic receptor agonist, in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (77% reported current alcohol use, 30% used nicotine at the time of study entry, and 15% had previously used nicotine)
Biederman, 2010	A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were on a stable medication regimen for at least 3 months and who had a disorder-specific Clinical Global Impression Scale (CGI)-Severity score of 3 or lower (mildly ill) were included)
Biederman, 2006	A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with ADHD	População (Subjects treated for anxiety disorders and depression who were receiving a stable medication regimen for at least 3 months and who had a disorder-specific Clinical Global Impression Scale (CGI)-Severity score of 3 or

		less (mildly ill) were not excluded)
Medori, 2008	A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Currently active and stable psychiatric comorbidities in the study population included mood and anxiety disorders in 12% of patients and personality disorders in 1% of patients)
Camporeale, 2013	Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in European and non-European adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Utiliza população de artigo que não cumpriram critérios de inclusão)
Wilens, 1996	Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder	População (Table 1)
Biederman, 2012	¿Son los estimulantes efectivos en el tratamiento de los déficits de funciones ejecutivas? Resultados de un estudio aleatorizado doble ciego sobre tratamiento con metilfenidato oros en adultos con attention deficit hyperactivity disorder	População (Se incluyeron los individuos tratados por trastornos de ansiedad y depresión que habían recibido una pauta de medicación de gravedad em La impresión clínica global específica de trastorno ≤ 3 (trastorno leve)
Niederhofer, 2004	Tianeptine as a slightly effective therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder	População (Table 1)
Niederhofer, 2012	Treating ADHD with agomelatine	População (Age from 17 to 19 years)
Rosler, 2010	Twenty-four treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD	População (Regarding the prevalence of depressive and anxiety disorders the following comorbidity rates were found. Lifetime affective disorders (DSM-IV: 296, 300.4, 311) verum group: 21.2%, placebo group: 24.6%. Current affective disorders (DSM-IV: 300.4, 311) verum group: 13.7%, placebo group: 14.4%. Lifetime anxiety disorders (DSM-IV 300) verum group: 18.3%, placebo group: 26.3%. Current anxiety disorders (DSM-IV 300) verum group: 9.5%, placebo group: 11.9%. A depressive personality disorder (DSM-IV 301.9) or borderline personality disorder (DSM-IV 301.83) were found in 12 and 15%, respectively, in the verum group and in 8 and 16%, respectively, in the placebo population)
Adler, 2015	Pilot study of droxidopa with carbidopa in adults with adhd	População (Allowed concomitant Axis I diagnoses included social anxiety disorder or dysthymia not requiring treatment)
Ginsberg, 2015	Long-term treatment outcome in adult male prisoners with attention-deficit/hyperactivity disorder: three-year naturalistic follow-up of a 52-week methylphenidate trial	População (Table 1)
Koblan, 2015	Dasotraline for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults	População (Patients treated for hypertension with stable doses of β -adrenergic receptor antagonists were permitted to continued treatment)
Philipsen, 2015	Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 1)
Conzelmann, 2016	Methylphenidate and emotional-motivational processing in attention-deficit/hyperactivity disorder	População (Table 1)

Nota: NR: Não relatado.

**APÊNDICE 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA ESCALA
DE JADAD DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Estudo (Autor, ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada?	O estudo foi duplo-cego?	O cegamento foi descrito e é adequado?	Foram descritas as perdas e exclusão?	Total	Qualidade
Sutherland, 2012	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Michelson, 2003	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Elevada
Goto, 2010	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Adler, 2009*	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Young, 2011	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Adler, 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Elevada
Weisler, 2006	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Spencer, 2008	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Hamedi, 2014	Sim	NR	Sim	Sim	NR	3	Moderada
Weisler, 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Elevada

Nota: Pontuação obtida para cada estudo na Escala de Jadad.

Escala de Jadad. Total < 3: Qualidade fraca; Total = 3: Qualidade moderada; Total ≥ 3: Qualidade elevada. NR: Não relatado no estudo.

**APÊNDICE 4 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA
COCHRANE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Estudo (Autor, Ano)	A seqüência de alocação foi adequada?	A alocação foi adequadamente ocultada?	O cegamento de participantes, profissionais e avaliadores foi efetivo?	Foram descritas as perdas e exclusão?	O desfecho foi seletivo?	Outras fontes (Indústria Farmacêutica)
Sutherland, 2012	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Michelson, 2003	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Goto, 2010	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Adler, 2009*	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Young, 2011	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Adler, 2009	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Weisler, 2006	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Spencer, 2008	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Hamedi, 2014	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Weisler, 2012	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

Nota: Avaliação do risco de viés pela ferramenta da Colaboração Cochrane. A avaliação é realizada para cada estudo e estima a possibilidade de existência de risco de viés baixo, moderado ou alto em seus resultados.

**APÊNDICE 5 - SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS AVALIADOS *versus*
PLACEBO: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS
META-ANÁLISES DIRETAS**

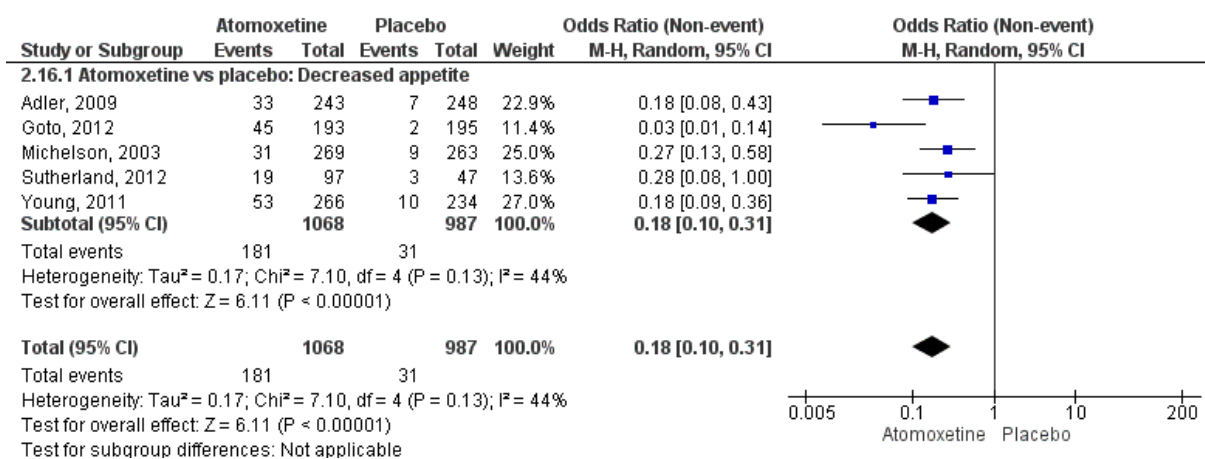


Figura 1. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para o desfecho apetite diminuído.

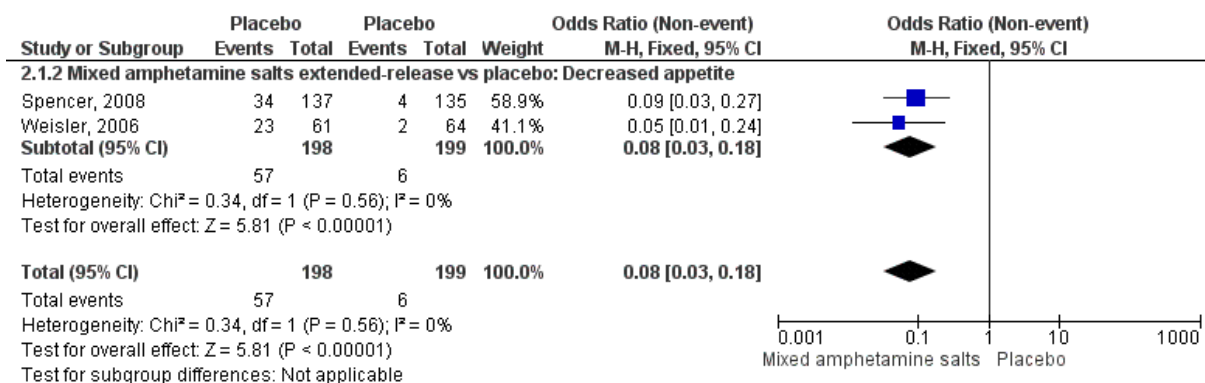


Figura 2. Segurança de sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada *versus* placebo para o desfecho apetite diminuído.

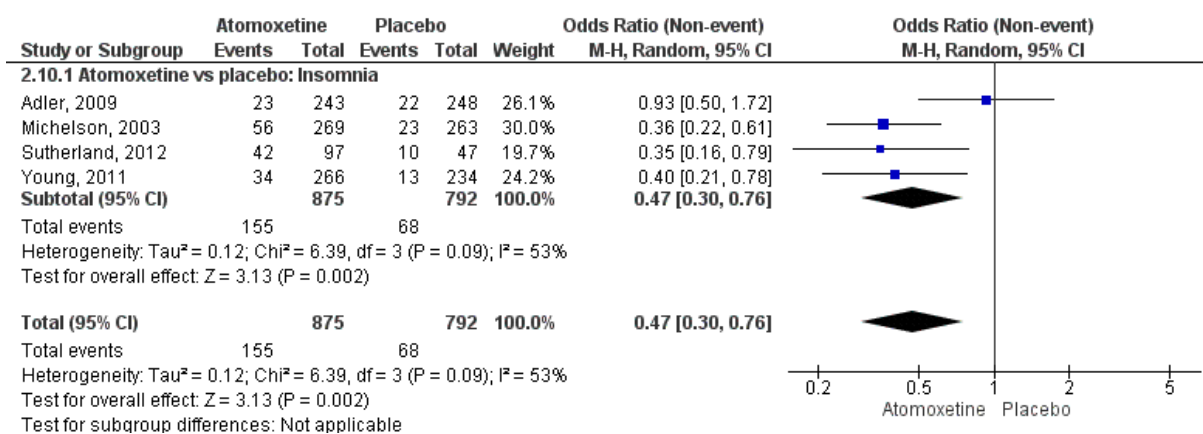


Figura 3. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para o desfecho insônia.

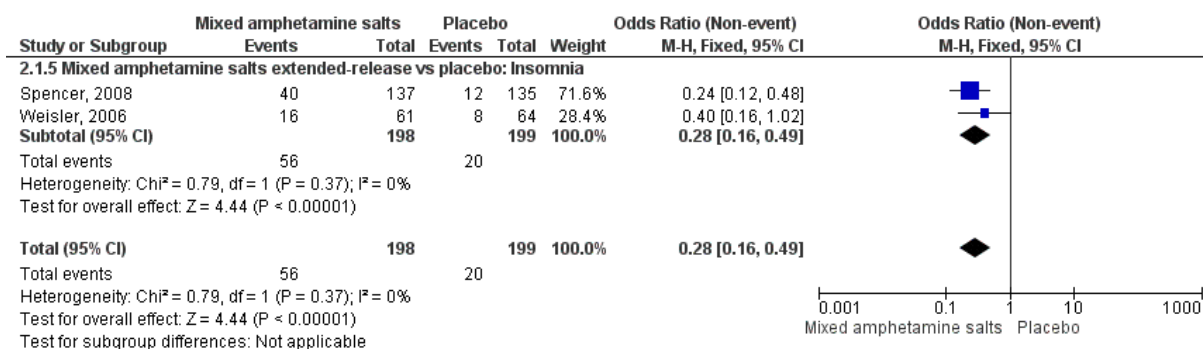


Figura 4. Segurança de sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada *versus* placebo para o desfecho insônia.

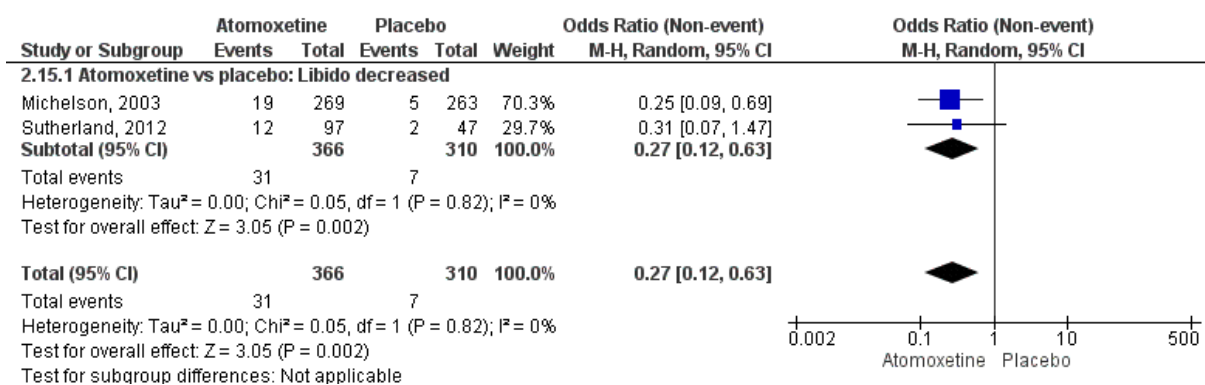


Figura 5. Segurança da atomoxetina *versus* placebo para o desfecho libido diminuída.

**APÊNDICE 6 - META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS DE
SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS AVALIADOS**

ATM	0,21 (0,00; 36,23)	1,04 (0,00; 286,54)	2,20 (0,01, 573,47)	6,77 (0,03, 1863,43)	5,86 (0,02, 1582,82)	0,26 (0,00, 11,18)
	BUP	5,08 (0,02, 1351,52)	10,79 (0,05, 2993,63)	32,79 (0,16, 9185,52)	27,32 (0,13, 8942,90)	1,25 (0,03, 64,62)
		SMA	2,24 (0,01, 661,55)	6,99 (0,02, 1939,21)	5,52 (0,02,1666,66)	0,26 (0,00, 12,09)
			SMA - 20 mg	3,07 (0,07, 141,36)	2,55 (0,07, 114,89)	0,12 (0,00, 6,07)
				SMA - 40 mg	0,83 (0,02, 34,79)	0,04 (0,00, 1,96)
					SMA - 60 mg	0,04 (0,00, 1,90)
						PLA

Figura 1. Meta-análise de múltiplos tratamentos para o desfecho anorexia.

Nota: Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) 95%. ATM: Atomoxetina; BUP: Bupropiona; SMA: Sais mistos de anfetaminas de liberação modificada; PLA: Placebo.

ATM	2,67 (0,22, 51,49)	<u>0,15</u> (0,05, 0,38)
	SMA	<u>0,06</u> (0,00, 0,51)
		PLA

Figura 2. Meta-análise de múltiplos tratamentos para o desfecho apetite diminuído.

Nota: Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) 95%. Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os comparadores avaliados. ATM: Atomoxetina; SMA: Sais mistos de anfetaminas de liberação modificada; PLA: Placebo.

ATM	0,75 (0,13, 5,04)	2,14 (0,54, 9,76)	0,48 (0,27, 0,88)
	BUP	2,81 (0,33, 24,14)	0,64 (0,11, 3,27)
		SMA	0,23 (0,06, 0,76)
			PLA

Figura 3. Meta-análise de múltiplos tratamentos para o desfecho insônia.

Nota: Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) 95%. Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os comparadores avaliados. ATM: Atomoxetina; BUP: Bupropiona; SMA: Sais mistos de anfetaminas de liberação modificada; PLA: Placebo.

ATM	1,79 (0,34, 10,42)	0,24 (0,06, 0,97)	0,63 (0,35, 1,10)
	BUP	0,13 (0,02, 1,04)	0,35 (0,07, 1,67)
		MTF	2,58 (0,70, 10,78)
			PLA

Figura 4. Meta-análise de múltiplos tratamentos para o desfecho sonolência.

Nota: Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) 95%. O quadro em destaque apresentou diferença estatisticamente significativa entre os comparadores avaliados. ATM: Atomoxetina; BUP: Bupropiona; MTF: Metilfenidato OROS; PLA: Placebo.

ATM	0,36 (0,01, 4,83)	<u>0,28</u> <u>(0,08, 0,90)</u>
	BAV	0,79 (0,05, 25,70)
		PLA

Figura 5. Meta-análise de múltiplos tratamentos para o desfecho libido diminuída.

Nota: Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) 95%. O quadro em destaque apresentou diferença estatisticamente significativa entre os comparadores avaliados. ATM: Atomoxetina; BAV: Bavisant - 3 mg; PLA: Placebo.

CONCLUSÕES GERAIS

Este estudo gerou evidências do perfil de segurança dos medicamentos atomoxetina, sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada, metilfenidato OROS, bupropiona e bavisant, sendo o primeiro também avaliado quanto ao perfil de tolerabilidade em comparação com placebo. As análises estatísticas demonstraram robustez, podendo ser utilizadas como ferramenta para tomada de decisões. Os resultados do primeiro capítulo apontam que a atomoxetina está associada ao maior aparecimento de eventos adversos e alterações de sinais vitais, como a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica, o que provoca maior abandono do tratamento pelos pacientes tratados. O grupo placebo apresentou maior descontinuação por falta de eficácia. A partir dos dados gerados por combinação de técnicas estatísticas, no capítulo 2, mostrou-se que a atomoxetina e os sais mistos de anfetaminas de liberação prolongada estão mais envolvidos com os eventos adversos apetite diminuído e insônia, e atomoxetina com sonolência e libido diminuída. Esses resultados podem auxiliar na escolha terapêutica adequada por profissionais de saúde, além de agregar informações importantes para o estabelecimento de políticas de saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram incluídos poucos ensaios clínicos randomizados nas análises deste estudo, o que pode ter subestimado as diferenças estatísticas entre as comparações, porém, nenhum estudo foi selecionado a partir da busca manual, demonstrando que as informações de interesse foram reunidas com as estratégias de busca apresentadas. Estudos clínicos metodologicamente confiáveis, de avaliação da segurança e tolerabilidade do tratamento medicamentoso no TDAH são necessários, assim como estudos farmacoeconômicos, a fim de avaliar os custos e benefícios de cada terapia.

Outros dados passíveis de análises foram obtidos por esta revisão sistemática, os quais serão analisados e apresentados em trabalhos futuros, complementando as evidências já geradas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Revisão bibliográfica

ADLER, L. A.; SPENCER, T. J.; LEVINE, L. R.; RAMSEY, J. L.; TAMURA, R.; KELSEY, D.; BALL, S. G.; ALLEN, A. J.; BIEDERMAN, J. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2008.

ADLER, L. A.; ZIMMERMAN, B.; STARR, H. L.; SILBER, S.; PALUMBO, J.; ORMAN, C.; SPENCER T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 239-247, 2009.

ADLER, L. A.; DIRKS, B.; DEAS, P. F.; RAYCHAUDHURI, A.; DAUPHIN, M. R.; LASSER, R. A.; WEISLER, R. H. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 74, n.7, p. 694-702, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC 87 de 28 de junho de 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/340935/RDC%2Bn%C2%BA%2B87%2Bde%2B28_06_2016/9b5c7218-e239-4f70-863f-0c8bfffef8b91>. Acesso em: 01 set. 2016.

AMIRI, S.; FARHANG, S.; GHOREISHIZADEH, M. A.; MALEK, A.; MOHAMMADZADEH, S. Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. **Human Psychopharmacology**, v. 27, p. 76-81, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. **American Psychiatric Publishing**, 2013.

ARNSTEN, A. F. T.; LI, B-M. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biological Psychiatry**, v. 57, p. 1377-1384, 2005.

ASHERSON, P.; BUSHE, C.; SAYLOR, K.; TANAKA, Y.; DEBERDT, W.; UPADHYAYA, H. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 9, p. 837-846, 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO (ABDA). Sobre TDAH. Tratamento. Disponível em: <http://www.tdah.org.br/br/sobre-tdah/tratamento.html>>. Acesso em: 01 out. 2016.

ATALLAH, A. N; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e da literatura médica e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica, 1997.

BANASCHEWSKI, T.; ROESSNER, V.; DITTMANN, R. W.; SANTOSH, P. J.; ROTHENBERGER, A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 13, p. 102-116, 2004.

BANASCHEWSKI, T.; COGHILL, D.; SANTOSH, P.; ZUDDAS, A.; ASHERSON, P.; BUITELAAR, J.; DANCKAERTS, M.; DÖPFNER, M.; FARAONE, S. V.; ROTHENBERGER, A.; SERGEANT, J.; STEINHAUSEN, H. C.; SONUGA-BARKE, E. J.; TAYLOR, E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 15, p. 476-495, 2006.

BARKLEY, R. A.; GRODZINSKY G.; DUPAUL, G. J. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 20, n. 2, 1992.

BERWANGER, O; SUZUMURA, E. A.; BUEHLER, A. M.; OLIVEIRA, J. B. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Saúde Intensiva**, v. 4, n. 19, p. 475-480, 2007.

BIEDERMAN, J.; SPENCER, T.; WILENS, T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 7, p. 77-97, 2004.

BIEDERMAN, J.; KRISHNAN, S.; ZHANG, Y.; MCGOUGH, J. J.; FINDLING, R. L. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 3, 2007.

BIEDERMAN, J.; FRIED, R.; HAMMERNESS, P.; SURMAN, C.; MEHLER, B.; PETTY, C. R.; FARAONE, S. V.; MILLER, C.; BOURGEOIS, M.; MELLER, B.; GODFREY, K. M.; BAER, L.; REIMER, B. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the manchester driving behavior questionnaire. **Journal of Adolescent Health**, n. 51, p. 601-607, 2012.

BILODEAU, M.; SIMON, T.; BEAUCHAMP, M. H.; LESPÉRANCE, P.; DUBREUCQ, S.; DORÉE, J. P.; TOURJMAN, S. V. Duloxetine in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled pilot study. **Journal of Attention Disorders**, v. 18, n. 2, p. 169-175, 2014.

BOLEA-ALAMAÑAC, B.; NUTT, D. J.; ADAMOU, M.; ASHERSON, P.; BAZIRE, S.; COGHILL, D.; HEAL, D.; MÜLLER, U.; NASH, J.; SANTOSH, P.; SAYAL, K.; SONUGA-BARKE, E.; YOUNG, S. J. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-25, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Resultados 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: Identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC, n. 2, 2012.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2012.

BUCKER, H. C.; GUYATT, G. H.; GRIFFITH, L. E.; WALTER, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 50, n. 6, p. 683-691, 1997.

BUSHE, C.; DAY, K.; REED, V.; KARLSDOTTER, K.; BERGGREN, L.; PITCHER, A.; TELEVANTOU, F.; HAYNES, V. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-15, 2016.

BUTTERFIELD, M. E.; SAAL, J.; YOUNG, B.; YOUNG, J. L. Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a double blind, placebo- controlled study. **Psychiatry Research**, v. 236, p.136-141, 2016.

BYMASTER, F. P.; KATNER, J. S.; NELSON, D. L.; HEMRICK-LUECKE, S. K.; THRELKELD, P. G.; HEILIGENSTEIN, J. H.; MORIN, S. M.; GEHLERT, D. R.; PERRY, K. W. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/ hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, p. 699-711, 2002.

CAMPOREALE, A.; PORSDAL, V.; BRUYCKERE, K.; TANAKA, Y.; UPADHYAYA, H.; DEIX, C.; DEBERDT, W. Safety and tolerability in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: an integrated analysis of 15 clinical trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 3-14, 2015.

CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition, 2012.

CHIARA, G. D.; BASSAREO, V.; FENU, S.; LUCA, M. A.; SPINA, L.; CADONI, C.; ACQUAS, E.; CARBONI, E.; VALENTINI, V.; LECCA, D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. **Neuropharmacology**, v. 47, p. 227-241, 2004.

CHRONIS-TUSCANO, A.; SEYMOUR, K. E.; STEIN, M. A.; JONES, H. A.; JILES, C. D.; ROONEY, M. E.; CONLON, C. J.; EFRON, L. A.; WAGNER, S. A.; PIAN, J.; ROBB, A. S. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 12, 2008.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p. 376-380, 1997.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, M. G.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

COUTO, T. S.; MELO-JUNIOR, M. R.; GOMES, C. R. A. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. **Ciências & Cognição**, v. 15, n. 1, p. 241-251, 2010.

CUNILL, R.; CASTELLS, X.; TOBIAS, A.; CAPELLÀ, D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. **Psychopharmacology**, v. 233, p. 187-197, 2016.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2011.

DIB, R. P. E. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

DODSON, W. W. Pharmacotherapy of adult ADHD. **Journal of Clinical Psychology**, v. 61, n. 5, p. 589-606, 2005.

DONEGAN, S.; WILLIAMSON, P.; GAMBLE, C.; TUDUR-SMITH, C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **Plos One**, v. 5, n. 11, p. e11054, 2010.

DUMAS, JA.; SAYKIN, A. J.; MCDONALD, B. C.; MCALLISTER, T. W.; HYNES, M. L.; NEWHOUSE, P. A. Nicotinic versus muscarinic blockade alters verbal working memory-related brain activity in older women. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 16, n. 4, p. 272-282, 2008.

EPSTEIN, T.; PATSOPOULOS, N. A., WEISER, M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults (Review). The Cochrane Collaboration, 2014.

ERNST, M.; LIEBENAUER, L. L.; JONS, P. H.; TEBEKA, D.; COHEN, R. M.; ZAMETKIN, A. J. Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Clinical efficacy and safety. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 32, n. 3, 1996.

ESBENSHADE, T. A.; FOX, G. B.; COWART, M. D. Histamine H3 receptor antagonists: preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. **Molecular Interventions**, v. 6, n. 2, p. 77-88, 2006.

EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **Journal of Clinical Nursing**, v. 12, p. 77-84, 2003.

FILHO, C. R. S.; SACONATO, H.; CONTERNO, L. O.; MARQUES, I.; ATALLAH, A. N. Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 865-873, 2005.

FINDLING, R. L.; SCHWARTZ, M. A.; FLANNERY, D. J.; MANOS, M. J. Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 184-189, 1996.

FORNAI, F.; ALESSANDRÌ, G. M.; BONUCCELLI, U.; SCALORI, V.; CORSINI, G. U. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 Black mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 45, p. 476-478, 1993.

FREDRIKSEN, M.; PELEIKIS, D. E. Long-term pharmacotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A literature review and clinical study. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, 2015.

FURUKAWA, E.; BADO, P.; TRIPP, G.; MATTOS, P.; WICKENS, J. R.; BRAMATI, I. E.; ALSOP, B.; FERREIRA, F. M.; LIMA, D.; TOVAR-MOLL, F.; SERGEANT, J. A.; MOLL, J. Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD. **Plos One**, v. 9, n. 2, 2014.

GHANIZADEH A. A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. **Informa Healthcare**, 2014.

GOLMIRZAEI, J.; MAHBOOBI, H.; YAZDANPARAST, M.; MUSHTAQ, G.; KAMAL, M. A.; HAMZEI, E. Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: effects and side effects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 5, p. 590-594, 2016.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I. O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as ciências do movimento humano. **Movimento**, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

GOODMAN, D. W. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Drug Review**, v. 35, n. 5, 2010.

GOTO, T.; HIRATA, Y.; TAKITA, Y.; TRZEPACZ, P. T.; ALLEN, A. J.; SONG, D. H.; GAU, S. S.; ICHIKAWA, H.; TAKAHASHI, M. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in asian adults with ADHD: a multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled asian study. **Journal of Attention Disorders**, p.1-10, 2012.

GOTZSCHE, P. C.; HRÓBJARTSSON, A.; MARIC, K.; TENDAL, B. Data extraction errors in meta-analysis that use standardized mean differences. **JAMA**, v. 298, n. 4, 2007.

GREVET, E. H.; ROHDE, L. A. Diretrizes e algoritmo para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta. Psicofármacos: consulta rápida. **Artmed**, Porto Alegre, p. 375, 2005.

GRUPO DE PREVENÇÃO AO USO INDEVIDO DE MEDICAMENTOS UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (GPUIM). Editorial. n. 2, ano XVI, 2012.

GUAUDARD, A. M. Y. S. Medicina baseada em evidência, uma reflexão. **Com Ciências Saúde**, v. 19, n. 4, p. 297-398, 2008.

HAMEDI, M.; MOHAMMDI, M.; GHALEIHA, A.; KESHAVARZI, Z.; JAFARNIA, M.; KERAMATFAR, R.; ALIKHANI, R.; EHYAII, A.; AKHONDZADEH, S. Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind study. **Acta Medica Iranica**, v. 52, n. 9, p. 675-680, 2014.

HEDGES, D.; REIMHERR, F. W.; ROGERS, A.; STRONG, R.; WENDER, P. H. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 31, n. 4, p. 779-783, 1995.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0*. Oxford, England, 2011.

ISHIZUKA, T.; SAKAMOTO, Y.; SAKURAI, T.; YAMATODANI, A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. **Neuroscience Letters**, v. 339, p. 143-146, 2003.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996

JANSEN, J. P.; CRAWFORD, B.; BERGMAN, G.; STAM, W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value in Health**, v. 11, n. 5, p. 956-964, 2008.

JANSEN, J. P.; FLEURENCE, R.; DEVINE, B.; ITZLER, R.; BARRETT, A.; HAWKINS, N.; LEE, K.; BOERSMA, C.; ANNEMANS, L.; CAPPELLERI, J. C. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. **Value in Health**, v. 14, p. 417-428, 2011.

JASINSKI, D. R.; FARIES, D. E.; MOORE, R. J.; SCHUH, L. M.; ALLEN, A. J. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 95, p. 140-146, 2008.

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. D. O.; CALIL, H. M. Revisão sistemática, meta-análise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p. 242-247, 2005.

KNOUSE, L. E.; SAFREN, S. A. Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 497-509, 2010.

KOOIJ, S. J.; BEJEROT, S.; BLACKWELL, A.; CACI, H.; CASAS-BRUGUÉ, M.; CARPENTIER, P. J.; EDVINSSON, D.; FAYYAD, J.; FOEKEN, K.; FITZGERALD, M.; GAILLAC, V.; GINSBERG, Y.; HENRY, C.; KRAUSE, J.; LENSING, M. B.; MANOR, I.; NIEDERHOFER, H.; NUNES-FILIFE, C.; OHLMEIER, M. D.; OSWALD, P.;

PALLANTI, S.; PEHLIVANIDIS, A.; RAMOS-QUIROGA, J. A.; RASTAM, M.; RYFFEL-RAWAK, D.; STES, S.; ASHERSON, P. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. **BMC Psychiatry**, v. 10, n. 67, 2010.

KUPERMAM, S.; PERRY, P. J.; GAFFNEY, G. R.; LUND, B. C.; BEVER-STILLE, K. A.; ARNDT, S.; HOLMAN, T. L.; MOSER, D. J.; PAULSEN, J. S. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 13, n. 3, 2001.

LAGE, D. C.; GONÇALVES, D. F.; GONÇALVES, G. O.; RUBACK, O. R.; MOTTA, P. G.; VALADÃO, A. F. Uso de metilfenidato pela população acadêmica: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 31-39, 2015.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 9, p. 820-826, 1997.

LEWINGTON, S.; CLARKE, T.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, p. 1903-1913.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GOTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, 2009.

LINDSAY, S. E.; GUDELSKY, G. A.; HEATON P. C. Use of modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, p. 1829-1833, 2006.

LOPES, A. 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.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p. 3105-3124, 2004.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 16, p. 2313-2324, 2002.

MANEETON, N^a.; MANEETON, B.; INTAPRASERT, S.; WOOTTILUK, P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 10, p. 1439-1449, 2014.

MANEETON, N^b.; MANEETON, B.; SUTTAJIT, S.; REUNGYOS, J.; SRISURAPANONT, M.; MARTIN, S. D. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1685-1693, 2014.

MANOR, I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1517-1523, 2012.

MARKOWITZ, J. S.; PATRICK, K. S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 40, n.10, p. 753-772, 2001.

MATTOS, P.; PALMINI, A.; SALGADO, C. A.; SEGENREICH, D.; GREVET, E.; OLIVEIRA, I. R.; ROHDE, L. A.; ROMANO, M.; LOUZÃ, M.; ABREU, P. B.; LIMA, P. P. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 28, n. 1, p. 50-60, 2006.

MAUL, J.; ADVOKAT, C. Stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) improve memory of emotional stimuli in ADHD-diagnosed college students. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 105, p. 58-62, 2013.

MCCABE, S. E.; TETER, C. J.; BOYD, C. J. Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs. **Journal of American College Health**, v. 54, n. 5, p. 269-278, 2006.

MCDONAGH, M. S.; PETERSON, K.; DANA, T.; THAKURTA, S. Drug class review on pharmacology treatments for ADHD. Final Report Update 2. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, 2007.

MICK, E.; MCMANUS, D. D.; GOLDBERG, R. J. Meta-Analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 6, p. 534-541, 2013.

MILLSTEIN, R.B.; WILENS, T. E.; BIEDERMAN, J.; SPENCER, T. J. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 2, n. 3, p. 159-166, 1997.

MORIYAMA, T. S.; POLANCZYK, G. V.; TERZI, F. S.; FARIA, K. M.; ROHDE, L. A. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - a systematic review of available meta-analyses. **CNS Spectrums**, v. 18, n. 6, p. 296-306, 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE guideline 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009.

NORDENSTROM, J. Medicina Baseada em Evidências. Seguindo os passos de Sherlock Holmes. **Artmed**, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. 10ª Revisão. 2008. Disponível em:

<<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>>. Acesso em: 04 jun. 2016.

ORTEGA, F.; BARROS, D.; CALIMAN, L.; ITABORAHY, C.; JUNQUEIRA, L.; FERREIRA, C. P. A ritalina no Brasil: Produções, discursos e práticas. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, p. 14, n. 34, p. 499-510, 2010.

PALUMBO, D. R.; SALLEE, F. R.; PELHAM, W. E.; BUKSTEIN, O. G.; DAVISS, W. B.; MCDERMOTT, M. P. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. **Journal of the American Academy Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 2, p. 180-188, 2008.

PATERSON, R.; DOUGLAS, C.; HALLMAYER, J.; HAGAN, M.; KRUPENIA, Z. A randomised, double-blind, placebo controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 33, p. 494-502, 1999.

PENNICK, M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. **Neuropsychiatric Disease Treatment**, v.6, p. 317-327, 2010.

POLANCZYK, G. V.; SALUM, G. A.; SUGAYA, L. S.; CAYE, A.; ROHDE, L. A. Annual research review: A meta analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 345-365, 2015.

POTTER, A. S.; RYAN, K. K.; NEWHOUSE, P. A. Effects of acute ultra-low dose mecamylamine on cognition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd). **Human Psychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 309-317, 2009.

RADDATZ, R.; HUDKINS, R. L.; MATHIASSEN, J. R.; GRUNER, J. A.; FLOOD, D. G.; AIMONE L. D.; LE, S.; SCHAFFHAUSER, H.; DUZIC, E.; GASIOR, M.; BOZYCZKO-COYNE, D.; MARINO, M.; ATOR, M. A.; BACON, E. R.; MALLAMO, J. P.; WILLIAMS, M. CEP-26401 (Irdabisant), a potent and selective histamine H₃ receptor antagonist/inverse agonist with cognition-enhancing and wake-promoting activities. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 340, n. 1, p. 124-133, 2012.

REIMHERR, F. W.; HEDGES, D. W.; STRONG, R. E.; MARCHANT, B. K.; WILLIAMS, E. D. Bupropion SR in adults with adhd: A short-term, placebo-controlled trial. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 1, n. 3, p. 245-251, 2005.

RIAHI, F.; TEHRANI-DOOST, M.; SHAHRIVAR, Z.; ALAGHBAND-RAD, J. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Human Psychopharmacology**, v. 25, p. 570-576, 2010.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Meta-análise: um guia prático. **HCPA**, v. 30, n. 4, p. 435-446, 2010.

ROHDE, L. A.; HAPER, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2(supl), 2004.

RÖSLER, M.; FISCHER, R.; AMMER, R.; OSE, C.; RETZ, W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 259, p.120-129, 2009.

SALANTI, G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. **Research Synthesis Methods**, v. 3, p. 80-97, 2012.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SCAMMELL, T. E.; ESTABROOKE, I. V.; MCCARTHY, M. T.; CHEMELLI, R. M.; YANAGISAWA, M.; MILLER, M. S.; SAPER, C. B. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 22, p. 8620-8628, 2000.

SCHELLEMAN, H.; BILKER, W. B.; KIMMEL, S. E.; DANIEL, G. W.; NEWCOMB, C.; GUEVARA, J. P.; CZIRAKY, M. J.; STROM, B. L.; HENNESSY, S. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 2, 2012.

SCHOUW, M. L. J. Monoaminergic dysfunction in recreational users of dexamphetamine. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, p. 1491–1502, 2013.

SCHRANTEE, A.; VÁCLAVŮ, L.; HEIJTEL, D. F.; CAAN, M. W.; GSELL, W.; LUCASSEN, P. J.; NEDERVEEN, A. J.; BOOIJ, J.; RENEMAN, L. Dopaminergic system dysfunction in recreational dexamphetamine users. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, p. 1172-1180, 2015.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A National Clinical Guideline. 2009.

SEGENREICH D.; MATTOS P. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 3, p. 117-123, 2004.

SIMMLER, L. D.; WANDELER, R.; LIECHTI, M. E. Bupropion, methylphenidate, and 3,4 methylenedioxypyrovalerone antagonize methamphetamine-induced efflux of dopamine according to their potencies as dopamine uptake inhibitors: implications for the treatment of methamphetamine dependence. **BMC Research Notes**, v. 6, n. 220, 2013.

SIMON, V.; CZOBOR, P.; BÁLINT, S.; MÉSZÁROS, A.; BITTER, I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 194, 204-211, 2009.

SOBIERAJ, D. M.; CAPPELLERI, J. C.; BAKER, W. L.; PHUNG, O. J.; WHITE, C. M.; COLEMAN, C. I. Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: a systematic review. **BMJ Open**, n. 3, p. e003111, 2013.

SONG, F.; LOKE, Y. K.; WALSH, T.; GLENNY, A-M.; EASRWOOD, A. J.; ALTMAN, D. G. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. **BMJ**, v. 338, p. 1-7, 2009.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: A tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 229-238, 2009.

SPENCER, T. J.; ADLER, L. A.; WEISLER, R. H.; YOUNG, S. H. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD4665), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 9, 2008.

STRANGE, B. C. Once-daily treatment of adhd with guanfacine: patient implications. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 4, n. 3, p. 499-506, 2008.

SUTTON, A.; ADES, A. E.; COOPER, N.; ABRAMS, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 9, p. 753-767, 2008.

SWANSON, J. M. Role of executive function in adhd. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, p. 35-39, 2003.

TAKAHASHI, N.; KOH, T.; TOMINAGA, Y.; SAITO, Y.; KASHIMOTO, Y.; MATSUMURA, T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 15, p. 488-498, 2014.

TAYLOR, F. B.; RUSSO, J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 223-228, 2001.

TERRY, A. V.; BUCCAFUSCO, J. J.; PRENDERGAST, M. A. Dose-specific improvements in memory-related task performance by rats and aged monkeys administered the nicotinic-cholinergic antagonist mecamylamine. **Drug Development Research**, v. 47, p. 127-136, 1999.

TETER, C. J.; MCCABE, S. E.; LAGRANG, K.; CRANFORD, J. A.; BOYD, C. J. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. **Pharmacotherapy**, v. 26, n. 10, p. 1501-1510, 2006.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v. 387, p. 1240-1250, 2016.

THOMAS, R.; SANDERS, S.; DOUST, J.; BELLER, E.; GLASZIOU, P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, 2015.

TOPCZEWSKI, A. Attention deficit and hyperactivity disorder: A therapeutic option. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: uma vertente terapêutica. **Einstein**, v. 12, n. 3, p. 310-313, 2014.

TURNER, D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. **Expert Review Neurotherapeutics**, v. 6, n. 4, 2006.

UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. **Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.

VAUGHAN B.; FEGERT, J.; KRATOCHVIL, C. J. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v. 10, n. 4, 2009.

VENANCIO, S. I.; PAIVA, R.; TOMA, T. S. Parecer técnico-científico. Uso do metilfenidato no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes. São Paulo, 2013.

VIRTUOSO, S. Avaliação do tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e de dados de prescrição. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

VOHORA, D.; BHOWMIK, M. Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists on cognitive and motor processes: relevance to alzheimer's disease, ADHD, schizophrenia, and drug abuse. **Frontiers in Systems Neuroscience**, 2012.

WALKER, D. J.; MASON, O.; CLEMOW, D. B.; DAY, K. A. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Postgraduate Medicine**, v. 127, n.7, p. 686-701, 2015.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

WEISLER, R. H.; BIEDERMAN, J.; SPENCER, T. J.; WILENS, T. E.; FARAONE, S. V.; CHRISMAN, A. K.; READ, S. C.; TULLOCH, S. J. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. **CNS Spectrums**, v. 11, n. 8, p. 625-639, 2006.

WEISLER, R. H. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, v. 20, n. 5, p. 421-134, 2012.

WELLS, G. A.; SULTAN, S.A.; CHEN, L.; KHAN, M.; COYLE, D. Indirect evidence: Indirect treatment comparisons in meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.

WILENS, T. E.; BIEDERMAN, J.; PRINCE, J.; SPENCER, T. J.; FARAONE, S. V.; WARBURTON, R.; SCHLEIFER, D.; HARDING, M.; LINEHAN, C.; GELLER, D. Six-

week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 153, n. 9, p. 1147-1153, 1996.

WILENS, T.E.; BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V.; MARTELON, M.; WESTERBERG, B. A.; SPENCER, T. J. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in Clinically Referred Adults with ADHD. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 11, p. 1557-1562, 2009.

WILLY, M. E.; MANDA, B.; SHATIN, D.; DRINKARD, C. R.; GRAHAM, D. J. A study of compliance with FDA recommendations for pemoline (Cylert®). **Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry**, v. 41, n. 7, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Lisdexamfetamine. Pre-Review Report. Agenda item 5.1. Expert Committee on Drug Dependence, jun. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5_1_Prereview.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2016.

YOON, E. Y.; COHN, L.; ROCCHINI, A.; KERSHAW, D.; CLARK, S. J. Clonidine utilization trends for medicaid children. **Clinical Pediatrics**, v. 51, n. 10, p. 950-955, 2012.

2. Capítulo 1

- (1) Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016 Mar;387(10024): 1240-1250. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- (2) Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, Heal D, Müller U, Nash J, Santosh P, Sayal K, Sonuga-Barke E, Young SJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014 Mar;1-25. doi: [10.1177/0269881113519509](https://doi.org/10.1177/0269881113519509)
- (3) American Psychiatry Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 nd. ed. Arlington, VA. 2013.
- (4) Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):204-11. doi: [10.1192/bjp.bp.107.048827](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827)
- (5) Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:402-9. doi: [10.1192/bjp.bp.106.034389](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.034389)
- (6) Golmirzaei J, Mahboobi H, Yazdanparast M, Mushtaq G, Kamal MA, Hamzei E. Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: Effects and side effects. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):590-4.
- (7) Maul J, Advokat C. Stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) improve memory of emotional stimuli in ADHD-diagnosed college students. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Apr;105:58-62. doi: [10.1016/j.pbb.2013.01.021](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.01.021)
- (8) Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, Edvinsson D, Fayyad J, Foeken K, Fitzgerald M, Gaillac V, Ginsberg Y, Henry C, Krause J, Lensing MB, Manor I, Niederhofer H, Nunes-Filipe C, Ohlmeier MD,

Oswald P, Pallanti S, Pehlivanidis A, Ramos-Quiroga JA, Rastam M, Ryffel-Rawak D, Stes S, Asherson P. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European network adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010 Sep;10:67. doi: [10.1186/1471-244X-10-67](https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67)

(9) National Institute for health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline number 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009.

(10) Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):669-76. doi: [10.1517/14656560902762873](https://doi.org/10.1517/14656560902762873)

(11) Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:1102-16. doi: [10.1007/s00787-004-1010-x](https://doi.org/10.1007/s00787-004-1010-x)

(12) Furukawa E, Bado P, Tripp G, Mattos P, Wickens JR, Bramati IE, Alsop B, Ferreira FM, Lima D, Tovar-Moll F, Sergeant JA, Moll J. Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89129. doi: [10.1371/journal.pone.0089129](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089129)

(13) Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/ hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Nov;27(5):699-711 doi: [10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)

(14) Barkley RA, Grodzinsky G, Dupaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with without hyperactivity: A review and research report. *J Abnorm Child Psychol*. 1992 Apr;20(2):163-88.

- (15) Wietecha LA, Clemow DB, Buchanan AS, Young JL, Sarkis EH, Findling RL. Atomoxetine increased effect over time in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated for up to 6 months: Pooled analysis of two double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *CNS Neurosci Ther*. 2016 Jul;22(7):546-57. doi: [10.1111/cns.12533](https://doi.org/10.1111/cns.12533)
- (16) Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Mar-Apr;34(2):51-60. doi: [10.1097/WNF.0b013e31820c00eb](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31820c00eb)
- (17) Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. A 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb;29(1):44-50. doi: [10.1097/JCP.0b013e318192e4a0](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e4a0)
- (18) Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 15;53(2):112-20.
- (19) Camporeale A, Porsdal V, Bruyckere K, Tanaka Y, Upadhyaya H, Deix C, Deberdt W. Safety and tolerability of atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: An integrated analysis of 15 clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2015 Jan;29(1):3-14. doi: [10.1177/0269881114560183](https://doi.org/10.1177/0269881114560183)
- (20) Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1): 83-89.
- (21) Bangs ME, Wietecha LA, Wang S, Buchanan AS, Kelsey DK. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Oct 1;24(8):426-434. doi:[10.1089/cap.2014.0005](https://doi.org/10.1089/cap.2014.0005)

(22) Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Sep;22(9):961-9. doi: [10.1002/pds.3473](https://doi.org/10.1002/pds.3473)

(23) Polzer J, Bangs ME, Zhang S, Dellva MA, Tauscher-Wisniewski S, Acharya N, Watson SB, Allen AJ, Wilens TE. Meta-Analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 1;61(5):713-9. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.05.044](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.044)

(24) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ.* 2007;339:b2700. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>

(25) Higgins JPT, Green S. (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>. Acesso em: 01 Jul. 2016.

(26) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.

(27) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). 2016. Disponível em: <http://www.ich.org/products/meddra.html>. Acesso em: 05 Jul. 2016.

(28) Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? *Psychol Methods.* 2006 Jun;11(2):193-206. doi: [10.1037/1082-989X.11.2.193](https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.2.193)

(29) Goto T, Hirata Y, Takita Y, Trzepacz PT, Allen AJ, Song DH, Gau SSF, Ichikawa H, Takahashi M. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Asian adults

with ADHD: A multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled asian study. *J Atten Disord*. 2012;1-10. doi: [10.1177/1087054713510352](https://doi.org/10.1177/1087054713510352)

(30) Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupropion, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr;73(4):445-50. doi: [10.4088/JCP.10m06788](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06788)

(31) Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2008 May;11(6):720-727. doi: [10.1177/1087054707308490](https://doi.org/10.1177/1087054707308490)

(32) Sumner CR, Schuh KJ, Sutton VK, Lipetz R, Kelsey DK. Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Dec;16(6):699-711. doi: [10.1089/cap.2006.16.699](https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.699)

(33) Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, Zinner NR. Urinary side effects of duloxetine in the treatment of depression and stress urinary incontinence. *Prim Care Companion to J Psychiatry*. 2004;6(2):65-73.

(34) Camporeale A, Day KA, Ruff D, Arsenault J, Williams D, Kelsey DK. Profile of sexual and genitourinary treatment emergent adverse events associated with atomoxetine treatment: A pooled analysis. *Drug Saf*. 2013 Aug;36(8):663-71. doi: [10.1007/s40264-013-0074-2](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0074-2)

(35) Stiefel G, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf*. 2010 Oct 1;33(10):821-42. doi: [10.2165/11536380-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11536380-000000000-00000)

(36) Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, Cheetham TC, Quinn VP, Dublin S, Boudreau DM, Andrade SE, Pawloski PA, Raebel MA, Smith DH, Achacoso N, Uratsu C, Go AS, Sidney S, Nguyen-Huynh MN, Ray WA, Selby JV. ADHD Medications and risk of serious cardiovascular events in

young and middle-aged adults. JAMA. 2011 Dec 28;306(24):2673-83. doi: [10.1001/jama.2011.1830](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1830)

(37) Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, Cziraky MJ, Strom BL, Hennessy S. Amphetamines, atomoxetine and the risk of serious cardiovascular events in adults. PLoS One. 2013;8(1):e52991. doi: [10.1371/journal.pone.0052991](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052991)

(38) Pharmacovigilance Working Party. European Medicines Agency, issue 1111. nov. 2011. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf. Acesso em: 01 Jul.2016.

(39) Treuer T, Méndez L, Montgomery W, Wu S. Factors affecting treatment adherence to atomoxetine in ADHD: A systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 May 3;12:1061-83. doi: [10.2147/NDT.S97724](https://doi.org/10.2147/NDT.S97724)

(40) Frank E, Ozon C, Nair V, Othee K. Examining why patients with attention-deficit/hyperactivity disorder lack adherence to medication over the long term: A review and analysis. J Clin Psychiatry. 2015 Nov;76(11):e1459-68. doi: [10.4088/JCP.14r09478](https://doi.org/10.4088/JCP.14r09478)

(41) Schwartz S, Corell CU. Efficacy and safety of atomoxetina in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Feb;53(2):174-87. doi: [10.1016/j.jaac.2013.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.005)

3. Capítulo 2

- (1) Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016 Mar;387(10024): 1240-1250. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- (2) American Psychiatry Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 nd. ed. Arlington, VA. 2013.
- (3) Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):204-11. doi: [10.1192/bjp.bp.107.048827](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827)
- (4) Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:402-9. doi: [10.1192/bjp.bp.106.034389](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.034389)
- (5) Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov;70(11):1557-62. doi: [10.4088/JCP.08m04785pur](https://doi.org/10.4088/JCP.08m04785pur)
- (6) Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord*. 1997 Oct;2(3):159-166. doi: [10.1177/108705479700200302](https://doi.org/10.1177/108705479700200302)
- (7) Butterfield ME, Saal J, Young B, Young JL. Supplementary guanfacina hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A double blind, placebo - controlled study. *Psychiatry Res*. 2016 Feb;28;236:136-41. doi: [10.1016/j.psychres.2015.12.017](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.017)
- (8) Arnold V K, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA. A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2014 Feb;18(2):133-44. doi: [10.1177/1087054712441969](https://doi.org/10.1177/1087054712441969)

(9) Hamed M, Mohammadi M, Ghaleiha A, Keshavarzi Z, Jafarinia M, Keramatfar R, Rosa Alikhani R, Ehyaii A, Akhondzadeh S. Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind study. *Acta Med Iran*. 2014;52(9):675-80.

(10) Takahashi N, Koh T, Tominaga Y, Saito Y, Kashimoto Y, Matsumura T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Aug;15(6):488-98. doi: [10.3109/15622975.2013.868925](https://doi.org/10.3109/15622975.2013.868925)

(11) Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, Weisler RH. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jul;74(7):694-702. doi: [10.4088/JCP.12m08144](https://doi.org/10.4088/JCP.12m08144)

(12) Amiri S, Farhang S, Ghoreishizadeh MA, Malek A, Mohammadzadeh S. Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Jan;27(1):76-81. doi: [10.1002/hup.1274](https://doi.org/10.1002/hup.1274)

(13) Manor I, Ben-Hayun R, Aharon-Peretz J, Salomy D, Weizman A, Daniely Y, Megiddo D, Newcorn JH, Biederman J, Adler LA. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 Dec;73(12):1517-23. doi: [10.4088/JCP.12m07767](https://doi.org/10.4088/JCP.12m07767)

(14) Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C. Randomized clinical study of a histamine H₃ receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2012 May 1;26(5):421-34. doi: [10.2165/11631990-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11631990-000000000-00000)

- (15) Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Mar-Apr;34(2):51-60. doi: [10.1097/WNF.0b013e31820c00eb](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31820c00eb)
- (16) Riahi F, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Alaghband-Rad J. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Nov;25(7-8):570-6. doi: [10.1002/hup.1158](https://doi.org/10.1002/hup.1158)
- (17) Potter AS, Ryan KK, Newhouse PA. Effects of acute ultra-low dose mecamylamine on cognition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jun;24(4):309-17. doi: [10.1002/hup.1026](https://doi.org/10.1002/hup.1026)
- (18) Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE, Bukstein OG, Daviss WB, McDermott MP. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Feb;47(2):180-8. doi: [10.1097/chi.0b013e31815d9af7](https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9af7)
- (19) Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, Youcha SH. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1437-48.
- (20) Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, Hagan M, Krupenia Z. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999 Aug;33(4):494-502.
- (21) Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Warburton R, Schleifer D, Harding M, Linehan C, Geller D. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1147-53. doi: [10.1176/ajp.153.9.1147](https://doi.org/10.1176/ajp.153.9.1147)

(22) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid response Report. Summary with critical appraisal. Pharmacologic Management of Patients with ADHD: A Review of Guidelines mar. 2016.

(23) Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD practice guidelines (CAP-guidelines). 3 nd. Ed. 2012.

(24) Gibson AP, Bettinger TL, Patel NC, Crismon ML. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother*. 2006 Jun;40(6):1134-42. doi: [10.1345/aph.1G582](https://doi.org/10.1345/aph.1G582)

(25) Dulcan MK, Benson RS. Summary of the Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Oct;36(9):1311-1317.

(26) Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1): 83-89.

(27) Evans D. Hierarchy of evidence: A framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs*. 2003 Jan;12(1):77-84.

(28) Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Medicine*. 2013 Jul;11(159). doi: [10.1186/1741-7015-11-159](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-159)

(29) Jansen JP, Crawford BM, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: An introduction to mixed treatment comparisons. *Value in Health*. 2008 Out;11(5). doi:[10.1111/j.1524-4733.2008.00347.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00347.x)

(30) Bushe C, Day K, Reed V, Karlsdotter K, Berggren L, Pitcher A, Televantou F, Haynes V. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. *J Psychopharmacol*. 2016; 1-15. doi: [10.1177/0269881116636105](https://doi.org/10.1177/0269881116636105)

(31) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2007;339:b2700. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>

(32) Higgins JPT, Green S. (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>. Acesso em: 01 Jul. 2016.

(33) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

(34) Valkenhoef VG, Tervonen T, Zwinkels T, Brock B, Hillege H. ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. *Decision Support Systems*. 2013; 55:459-475.

(35) Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193-206. doi: [10.1037/1082-989X.11.2.193](https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.2.193)

(36) Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44. doi: [10.1002/sim.3767](https://doi.org/10.1002/sim.3767)

(37) Caldwell DM, Welton NJ, Ades AE. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2010 Aug;63(8):875-82. doi: [10.1016/j.jclinepi.2009.08.025](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.08.025)

(38) Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr;73(4):445-50. doi: [10.4088/JCP.10m06788](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06788)

(39) Goto T, Hirata Y, Takita Y, Trzepacz PT, Allen AJ, Song DH, Gau SSF, Ichikawa H, Takahashi M. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Asian adults with ADHD: A multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled asian study. *J Atten Disord.* 2012;1-10. doi: [10.1177/1087054713510352](https://doi.org/10.1177/1087054713510352)

(40) Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Jun;29(3):239-47. doi: [10.1097/JCP.0b013e3181a390ce](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a390ce)

(41) Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. A 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Feb;29(1):44-50. doi: [10.1097/JCP.0b013e318192e4a0](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e4a0)

(42) Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV, Chrisman AK, Read SC, Tulloch SJ. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. *CNS Spectr.* 2006 Aug;11(8):625-39.

(43) Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry.* 2003 Jan 15;53(2):112-20.

(44) Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, Heal D, Müller U, Nash J, Santosh P, Sayal K, Sonuga-Barke E, Young SJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014 Mar;1-25. doi: [10.1177/0269881113519509](https://doi.org/10.1177/0269881113519509)

(45) Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents. A systematic review. *JAMA.* 2016 May 10;315(18):1997-2008. doi: [10.1001/jama.2016.5453](https://doi.org/10.1001/jama.2016.5453)

(46) Chiara DG, Bassareo V, Fenu S, Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: The nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:227-41.

(47) Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/ hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Nov;27(5):699-711 doi: [10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)

(48) Camporeale A, Porsdal V, Bruyckere K, Tanaka Y, Upadhyaya H, Deix C, Deberdt W. Safety and tolerability of atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: An integrated analysis of 15 clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2015 Jan;29(1):3-14. doi: [10.1177/0269881114560183](https://doi.org/10.1177/0269881114560183).

(49) Camporeale A, Day KA, Ruff D, Arsenault J, Williams D, Kelsey DK. Profile of sexual and genitourinary treatment emergent adverse events associated with atomoxetine treatment: A pooled analysis. *Drug Saf*. 2013 Aug;36(8):663-71. doi: [10.1007/s40264-013-0074-2](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0074-2)

(50) Sumner CR, Schuh KJ, Sutton VK, Lipetz R, Kelsey DK. Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Dec;16(6):699-711. doi: [10.1089/cap.2006.16.699](https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.699)

(51) Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, Zinner NR. Urinary side effects of duloxetine in the treatment of depression and stress urinary incontinence. *Prim Care Companion to J Psychiatry*. 2004;6(2):65-73.

ANEXOS

1. Checklist PRISMA - Capítulo 1

SECTION/TOPIC	ITEM N°	CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE N°
Title			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both	28
Abstract			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number	30
Introduction			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	31
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS)	31
Methods			
Protocol registration and	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale	32
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched	32
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated	32 (Apêndice 1)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis)	32
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators	32
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made	32
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis	32
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means)	33
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis	33
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies)	32
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified	33
Results			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram	33 (Figura 1, Apêndice 2)

Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations	33 (Tabela 1)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12)	33, 34 (Tabela 1, Figura 2, Apêndice 3 e 4)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot	34 (Apêndice 6 e 7)
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency	34 (Tabela 2)
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15)	33, 34 (Tabela 1, Figura 2, Apêndice 3 e 4)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16])	
Discussion			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers)	36
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias)	38
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research	38
Funding			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review	

Fonte: Adaptado de Liberati, 2009.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*, v. 339, jul., 2009.

2. Checklist PRISMA - Capítulo 2

SECTION/TOPIC	ITEM N°	CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE N°
Title			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both	72
Abstract			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number	74
Introduction			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	75
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS)	76
Methods			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale	76, 77
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched	76
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated	76 (Apêndice 1)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis)	76, 77
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators	76, 77
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made	76, 77
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis	77
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means)	77, 78
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis	77, 78
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies)	77
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified	77, 78
Results			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram	78 (Figura 1, Apêndice 2)

Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations	78 (Tabela 1)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12)	78 (Tabela 1, Apêndice 3 e 4)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot	79 (Apêndice 5 e 6)
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency	79 (Tabela 3)
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15)	78 (Tabela 1, Apêndice 3 e 4)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16])	
Discussion			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers)	79, 80
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias)	81
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research	81
Funding			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review	

Fonte: Adaptado de Liberati, 2009.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*, v. 339, jul., 2009.