

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

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE
ASSOCIADO AO TRANSTORNO DE ANSIEDADE**

CAMILA BORGES VILLAS BOAS

CASCAVEL
2018

CAMILA BORGES VILLAS BOAS

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE
ASSOCIADO AO TRANSTORNO DE ANSIEDADE**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
COMO PRÉ-REQUISITO PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE(A)
NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS E LINHA
DE PESQUISA FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS.**

**ORIENTADORA: PROFA DRA ANDRÉIA
CRISTINA CONEGERO SANCHES**

**CASCADEL
2018**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas - UNIOESTE)

V776r	<p>Villas Boas, Camila Borges. Revisão sistemática do tratamento farmacológico de pacientes com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade associado ao transtorno de ansiedade / Camila Borges Villas Boas. --- Cascavel (PR), 2018. xiv, 98 f.:il.</p> <p>Orientadora: Profa Dra Andréia Cristina Conegero Sanches. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2018, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Inclui Bibliografia</p> <p>1. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. 2. Transtorno de ansiedade. 3. Tratamento farmacológico. 4. Eficácia. 5. Segurança. I. Sanches, Andréia Cristina Conegero. II. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. III. Título</p> <p>CDD 615.1</p>
-------	--

Rosângela A. A. Silva – CRB 9ª/1810

CAMILA BORGES VILLAS BOAS

REVISÃO SISTEMÁTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE
ASSOCIADO AO TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e medicamentos.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Andréia Cristina Conegero Sanches

BANCA EXAMINADORA:



Prof.^a Dr.^a Andréia Cristina Conegero
Sanches

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE
Orientadora



Prof.^a Dr.^a Helena Hlemisch Lobo Borba
Universidade Federal do Paraná
UFPR



Prof.^a Dr.^a Suzane Virtuoso
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE

Cascavel - PR
2018

CAMILA BORGES VILLAS BOAS

BIOGRAFIA RESUMIDA

Camila Borges Villas Boas, natural de Altônia, Paraná, Brasil, nascida no dia 18 de fevereiro de 1993, formou-se em Farmácia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, *campus* de Cascavel, em março de 2016. Ingressou no Programa de Pós-graduação *Stricto sensu* em nível de mestrado em Ciências Farmacêuticas no ano de 2016. Desenvolve projeto de dissertação junto à linha Fármacos e Medicamentos, orientada pela Profa. Dra. Andréia Cristina Conegero Sanches.

*Os que esperam no Senhor, renovam suas forças,
criam asas como águia, correm e não se
afadigam, andam, andam e nunca se cansam.*

(Isaías 40:31)

A Deus por todas as bênçãos.
Ao meu esposo e a minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por todas as bênçãos. Por iluminar o meu caminho, por guiar as minhas escolhas e por me permitir estar cercada de tantas pessoas maravilhosas.

Ao meu esposo, Tiago Fernando Villas Boas, por todo amor, cuidado, paciência e companheirismo ao longo dessa caminhada. Obrigada por ter me proporcionado tantos momentos de alegria e por sempre me ouvir quando mais preciso. Te admiro muito, você me faz muito feliz!

A minha família, em especial a minha mãe, Neide Gomes de Quadros Reis, ao meu pai, Ari Borges dos Reis, e ao meu irmão, Vinicius Quadros Reis, por todo o apoio e amor incondicional ao longo desta caminhada. Vocês são meu alicerce e foram indispensáveis para que eu chegasse até aqui. A minha vitória também é de vocês! Obrigada por tudo!

A minha vó, Rita Gomes Quadros, e a minha tia, Neuza Quadros, por todo o carinho, pelo cuidado e por sempre estarem dispostas a me ouvir. Obrigada por serem tão maravilhosas para mim!

A minha orientadora, Profa. Dra. Andréia Cristina Conegero Sanches, pela confiança e por ter me dado a oportunidade de trabalhar contigo no desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pelos conhecimentos repassados, pela paciência, pelo carinho e por estar sempre disposta a ajudar. Te admiro muito como profissional e como pessoa. Obrigada por tudo!

À Danielly Chierrito de Oliveira Tolentino, pela parceria, amizade e grande contribuição durante todo o desenvolvimento deste projeto.

Ao Professor Fernando Fernandez-Llimós por todos os ensinamentos e contribuições para este trabalho. Foi uma honra trabalhar com o senhor!

Às meninas do laboratório de Farmacologia, em especial a Ana Flávia Redolfi Oliota, por toda a parceria e amizade que tornaram esta caminhada mais leve e prazerosa.

Ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas e à Universidade Estadual do Oeste do Paraná por toda contribuição na minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de auxílio fornecida para o desenvolvimento deste trabalho.

Muito obrigada a todos!

REVISÃO SISTEMÁTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE ASSOCIADO AO TRANSTORNO DE ANSIEDADE

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é definido como um quadro persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que promove interferências no desenvolvimento do indivíduo. Estima-se que entre 65 a 89% dos pacientes adultos com TDAH sofram um ou mais transtornos psiquiátricos ao longo da vida. Esta alta porcentagem de comorbidades também é semelhante na população infantil, onde o TDAH pode estar associado com outros distúrbios em 60-100% dos casos. Um dos transtornos frequentemente associados é a ansiedade, a qual atinge taxas próximas a 25% em muitas amostras de pacientes com TDAH. As terapias consideradas de primeira linha para o tratamento do TDAH e para o Transtorno de ansiedade (TA) de forma isolada estão relativamente bem estabelecidas, por meio da utilização de estimulantes e terapia cognitivo-comportamental, respectivamente. Porém, as evidências sobre o tratamento mais apropriado para quando ambos os transtornos estão presentes são bastante controversas. **Objetivos:** Realizar revisão sistemática de literatura sobre as opções farmacológicas utilizadas no tratamento do TDAH associado ao TA com o intuito de gerar evidências sobre a opção terapêutica mais eficaz, segura e tolerável. **Metodologia:** A revisão sistemática foi realizada seguindo padrões metodológicos recomendados pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Directory of Open Access Journals* em agosto de 2016 e por busca manual. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego com *design* paralelo que avaliavam desfechos de eficácia, segurança e/ou tolerabilidade foram considerados. A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados por meio da Escala de Jadad e pela ferramenta da Colaboração Cochrane. Dados relevantes de todos os estudos incluídos foram coletados utilizando formulário previamente elaborado. Nesta etapa, as informações pertinentes de cada estudo, segundo o objetivo do trabalho, foram extraídas e analisadas. **Resultados:** Um total de 1590 artigos foi encontrado nas bases de dados pesquisadas, 218 foram avaliados em texto completo para elegibilidade e, por fim, cinco estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática. Dois dos estudos incluídos utilizaram a atomoxetina comparada ao placebo, sendo que em um deles a população era composta por pacientes adultos e no outro pediátrica. A desipramina foi também um dos medicamentos utilizados, a qual foi estudada para tratar crianças de 6 a 17 anos. Os outros dois trabalhos incluídos utilizaram o metilfenidato como tratamento farmacológico de pacientes pediátricos, porém, em um deles, a fluvoxamina foi combinada ao metilfenidato. Em relação à qualidade metodológica, os estudos obtiveram pontuações de 3, 4 e 5 na escala de Jadad, sendo considerados de qualidade moderada a elevada, respectivamente. A análise do risco de viés verificou que 60% dos artigos receberam suporte da indústria farmacêutica e, por isso, foram classificados com um alto risco de viés no domínio “Outros vieses”. Todos os estudos nos domínios “Cegamento dos participantes e profissionais” e “Cegamento dos avaliadores do desfecho” apresentaram baixo risco de viés. Em relação ao domínio “Desfechos incompletos”,

80% obtiveram baixo e 20% alto risco de viés. A “Geração da sequência aleatória”, “Ocultação da alocação” e “Relato de desfecho seletivo” obtiveram as seguintes proporções de baixo vs incerto risco de viés: 60% vs 40%, 20% vs 80% e 60% vs 40%. Devido à alta heterogeneidade dos estudos elegíveis, não foi possível combinar os resultados para geração de meta-análises. Isso ocorreu principalmente pela diversidade de medicamentos estudados e pela disparidade entre as medidas de desfecho empregadas. **Conclusões:** Embora poucos estudos tenham sido encontrados, os resultados obtidos por meio desta revisão sistemática apontam para um benefício mais expressivo da atomoxetina no tratamento do TDAH com TA, tanto por ter sido estudada em faixa etária mais abrangente bem como por escalas mais específicas de avaliação para ambos os transtornos terem sido utilizadas. Não é possível afirmar que a atomoxetina é superior às demais opções farmacológicas e apenas ensaios clínicos maiores poderão responder a esta questão.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Transtorno de ansiedade; Tratamento farmacológico; Eficácia; Segurança.

SYSTEMATIC REVIEW OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER ASSOCIATED WITH ANXIETY DISORDER

ABSTRACT

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined as a persistent condition of inattention and/or hyperactivity/impulsivity which promotes interference in the development of the subject. It is estimated that between 65 and 89% of adult ADHD patients suffer from one or more life-long psychiatric disorders. This high percentage of comorbidities is also similar in the child population, where ADHD may be associated with other disorders in 60-100% of cases. One of the often associated disorders is anxiety, which reaches rates close to 25% in many samples of patients with ADHD. Therapies considered first-line for the treatment of ADHD and for Anxiety Disorder (ANX) alone are relatively well established through use of stimulants and cognitive-behavioral therapy, respectively. However, evidence for the most appropriate treatment when both disorders are present is quite controversial.

Objectives: Perform systematic review about pharmacological options used to treat ADHD associated with ANX in order to generate evidence about the most effective, safe and tolerable therapeutic option. **Methods:** Systematic review was performed following the methodological standards recommended by Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in the PubMed, Scopus and Directory of Open Access Journals databases in August 2016 and by manual search. Randomized, double-blind, parallel-design trials evaluating efficacy, safety and/or tolerability outcomes were considered. The methodological quality and risk of bias of included studies were assessed using the Jadad Scale and the Cochrane Collaboration tool. Relevant data from all included studies were collected using a previously developed form. At this stage, pertinent information from each study, according to the objective of the study, was extracted and analyzed. **Results:** A total of 1590 articles were found from databases searched, 218 were evaluated in full text for eligibility and finally 5 studies met all inclusion criteria and were included in the systematic review. Two of the included studies used atomoxetine compared to placebo, in which one population was composed of adult patients and the other was pediatric. Desipramine was also one of the medications used, which was studied to treat children from 6 to 17 years old. The others two studies included methylphenidate as pharmacological treatment for pediatric patients, but in one of them fluvoxamine was combined with methylphenidate. Regarding the methodological quality, studies obtained scores of 3, 4 and 5 on the Jadad scale, being considered of moderate to high quality, respectively. The bias risk analysis found that 60% of the articles were supported by the pharmaceutical industry and therefore classified as having a high bias risk in the "Other bias" domain. All studies in the domains "Blinding of participants and professionals" and "Blinding of outcome assessors" presented low risk of bias. Regarding the domain "Incomplete outcomes", 80% obtained low and 20% high risk of bias. The "Random Sequence Generation", "Allocation Concealment" and "Selective outcome reporting" obtained the following proportions of low vs uncertain risk of bias: 60% vs 40%, 20% vs 80% and 60% vs 40%. Due to the high heterogeneity of eligible studies, it was not possible to combine the results for generation of meta-analyses. This was mainly due to the diversity of drugs studied and the disparity between the outcomes measures employed.

Conclusion: Although few studies have been found, the results obtained through

this systematic review point to a more expressive benefit of atomoxetine in the treatment of ADHD with ANX, because it was studied in a wider age group and the studies evaluated atomoxetine through more specific scales for both disorders. It is not possible to say that atomoxetine is superior to the other pharmacological options and only larger clinical trials and with sufficiently fed populations will be able to answer this question.

KEY-WORDS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Anxiety disorder; Pharmacological treatment; Efficacy; Safety.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos	3
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1 Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.....	4
3.1.1 O transtorno	4
3.1.2 Epidemiologia.....	4
3.1.3 Aspectos etiológicos.....	5
3.1.4 Diagnóstico	6
3.1.5 Tratamento farmacológico.....	9
3.2 Transtornos de ansiedade	11
3.2.1 O transtorno	11
3.2.2 Aspectos etiológicos.....	12
3.2.3 Diagnóstico	12
3.2.4 Tratamento.....	12
3.3 TDAH e Transtorno de ansiedade	13
3.3.1 Epidemiologia.....	13
3.3.2 Aspectos etiológicos do TDAH associado ao TA	14
3.3.3 Efeito da ansiedade na apresentação do TDAH	14
3.4 Opções terapêuticas no tratamento do TDAH com TA	15
3.4.1 Terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia	15
3.4.2 Farmacoterapia com estimulantes	16
3.4.3 Combinação de farmacoterapias.....	18
3.4.4 Farmacoterapia não estimulante – Atomoxetina	19
3.5 Recomendações de <i>guidelines</i>	21
3.6 Prática baseada em evidências	22
3.6.1 Revisão sistemática	23
3.6.2 Meta-análise.....	25
3.6.3 Avaliação da qualidade dos estudos.....	26
3.6.4 Registro e guia para elaboração de revisões sistemáticas	27
4 CAPÍTULO 1	29
4.1 Revisão sistemática do tratamento farmacológico de pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade e Transtorno de ansiedade - Revista International Clinical Psychopharmacology: Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B1	30

5 CONCLUSÕES GERAIS.....	62
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
7.1 Revisão bibliográfica.....	65
7.2 Capítulo 1	78
8 ANEXOS	86
8.1 Checklist PRISMA (Adaptado de Moher <i>et al.</i> , 2009).....	87
8.2 Normas da revista International Clinical Psychopharmacology: Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B1	90

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Revisão bibliográfica

QUADRO 1 Instrumentos para avaliação de sintomas, funcionalidade e qualidade de vida de pacientes adultos com TDAH.....	8
QUADRO 2 Escalas para avaliação de sintomas de crianças com TDAH	8
QUADRO 3 Pontuação escala de Jadad.....	26

Capítulo 1

TABELA 1 Estratégias de busca utilizadas na recuperação dos estudos.....	44
TABELA 2 Características dos estudos incluídos.....	45
CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR 1 – Estudos excluídos após leitura na íntegra.....	49
CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR 2 – Avaliação da qualidade metodológica pela escala de Jadad dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	59

LISTA DE FIGURAS

Revisão bibliográfica

FIGURA 1 Níveis hierárquicos das evidências científicas.....	24
FIGURA 2 Fluxo de informações através das diferentes fases de uma revisão sistemática.....	27

Capítulo 1

FIGURA 1 Diagrama de fluxo dos estudos incluídos na revisão.....	46
FIGURA 2 Gráfico do risco de viés dos estudos incluídos.....	47

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ADHDRS-IV-PI	ADHD Rating Scale-IV-Parent Version
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASRS	Adult ADHD Self-Report Scale
CAARS:Inv:SV	Conners' Adult ADHD Rating Scale: Investigator-Rated: Screening Version
CBCL	Child Behavior Checklist
CDI	Children's Depression Inventory
CGI	Clinical Global Impression
CGI-S	Clinical Global Impression severity subscale
CID-10	Classificação Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais, 10ª Revisão
DSM-5	V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FDA	Food and Drug Administration
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
ISRN	Inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina
ISRNS	Inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina e serotonina
K-SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
LPS-ADHD-R	Life Participation Scale for ADHD-Revised
MASC	Multidimensional Anxiety Scale for Children
MBE	Medicina Baseada em Evidências
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PARS	Pediatric Anxiety Rating Scale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
OR	Odds ratio
QUOROM	Quality of Reporting of Metaanalyses
RR	Risco Relativo
SAS	Social Adjustment Scale-Self Report
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized Mean Differences
SNAP-IV	Swanson, Nolan e Pelham-IV
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TA	Transtorno de ansiedade
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é definido como um quadro persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que compromete o desenvolvimento do indivíduo acometido. Esse transtorno frequentemente surge na infância e é caracterizado principalmente por atividade motora excessiva, dificuldade em manter a atenção e impulsividade, os quais ocasionam problemas no rendimento escolar e de sociabilidade. Embora o diagnóstico seja mais comum em crianças, o TDAH pode persistir durante a vida adulta em cerca de 30 a 60% dos casos. Os sintomas em adultos ocorrem de maneiras diversas, sendo geralmente mais sutis do que em idades mais jovens. Quadros de inquietação excessiva, impaciência, loquacidade, distração e dificuldades nas relações pessoais são exemplos de sintomas característicos do TDAH em adultos, principalmente quando associados a problemas de desempenho e instabilidade ocupacional.

Estima-se que uma taxa relativamente alta de adultos com TDAH sofram um ou mais transtornos psiquiátricos ao longo da vida. Este fato não é diferente na população infantil, em que o TDAH pode estar associado com outros distúrbios em grande parte dos casos. O grande problema dessas associações são as complicações que podem ocorrer no quadro clínico dos pacientes, tanto em termos de diagnóstico como em termos de tratamento e desfecho. Um dos transtornos frequentemente associados é a ansiedade, a qual atinge altas taxas em muitas amostras de pacientes com TDAH. Os transtornos de ansiedade são caracterizados por medo excessivo e persistente, evitação frente a ameaças internas ou externas percebidas, tais como situações sociais ou situações corporais, além de possíveis ataques de pânico. As terapias consideradas de primeira linha para o tratamento do TDAH e para o Transtorno de ansiedade (TA) de forma isolada estão relativamente bem estabelecidas, por meio da utilização de estimulantes e terapia cognitivo-comportamental, respectivamente. Porém, as evidências sobre o tratamento mais apropriado para quando ambos os transtornos estão presentes são bastante controversas. Apesar da farmacoterapia com medicamentos estimulantes proporcionarem boa eficácia no tratamento do TDAH, o seu uso é frequentemente prescrito com cautela para pacientes com comorbidades para os quais os estimulantes não estão explicitamente contraindicados, como é o caso do TA.

Alguns estudos disponíveis na literatura apontam para o impacto do TA na resposta à terapia estimulante para o TDAH bem como sobre o potencial da medicação estimulante exacerbar os transtornos de ansiedade. Entretanto, outros dados revelam eficácia da monoterapia com estimulantes ou atomoxetina (um não estimulante) no tratamento de pacientes com TDAH e TA. Todos esses conflitos de farmacoterapia tornam cada vez mais difíceis as decisões sobre o tratamento mais adequado.

Diante deste contexto, torna-se relevante a geração de evidências por meio de revisão sistemática sobre as opções farmacológicas utilizadas no tratamento de pacientes portadores do TDAH e TA, na tentativa de encontrar a farmacoterapia mais apropriada, eficaz, segura e tolerável nestes casos em que há um duplo diagnóstico de transtornos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Gerar evidências de eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento farmacológico utilizado em pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e Transtorno de Ansiedade (TA).

2.2 Objetivos específicos

Realizar revisão sistemática de literatura de ensaios clínicos randomizados que avaliem eficácia, segurança e tolerabilidade dos tratamentos farmacológicos utilizados para o TDAH com TA.

Fornecer evidências que proporcionem uma melhor conduta terapêutica e auxiliem nas tomadas de decisão em saúde acerca dos tratamentos farmacológicos de pacientes com TDAH e TA.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

3.1.1 O transtorno

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um transtorno de neurodesenvolvimento caracterizado por um quadro persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que acarreta interferências no desenvolvimento do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). Este transtorno é frequentemente diagnosticado na infância, e os indivíduos costumam apresentar atividade motora excessiva, dificuldade em manter a atenção e impulsividade, sintomas que, na maioria das vezes, ocasionam problemas no rendimento escolar e de sociabilidade. Embora frequentemente diagnosticado em crianças, o TDAH pode persistir durante a idade adulta em cerca de 30 a 60% dos casos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HAWI *et al.*, 2015). Em adultos, os sintomas ocorrem de maneiras diversas, sendo geralmente mais sutis do que em idades mais jovens. Quadros de inquietação excessiva, impaciência, loquacidade, distração e dificuldades em relações pessoais são exemplos de sintomas característicos do TDAH na população adulta, principalmente quando associados a problemas de desempenho e instabilidade ocupacional (ZALSMAN; SHILTON, 2016).

3.1.2 Epidemiologia

A prevalência do TDAH em crianças e adolescentes varia de 3,4% a 7,2% (POLANCZYK *et al.*, 2015; THOMAS *et al.*, 2015). Em adultos, a ocorrência é ligeiramente menor, sendo estimada em 2,5% e apresentando declínio conforme o avanço da idade (SIMON *et al.*, 2009). A localização geográfica não influencia a prevalência do TDAH, porém, existe uma notável sub-representação do transtorno em países de baixa e média renda (THAPAR; COOPER, 2016). No Brasil, os dados são bastante escassos. Paula *et al.* (2015) estudaram a prevalência de distúrbios psiquiátricos em crianças e adolescentes de quatro regiões brasileiras e verificaram que 4,5% da população foi diagnosticada com TDAH. Outro dado fornecido por

Polanczyk *et al.* (2010), com base em uma amostra representativa de 3007 indivíduos, estimou que no Brasil 5,8% da população é portadora do transtorno.

3.1.3 Aspectos etiológicos

A causa exata do TDAH é desconhecida, porém, sabe-se que se trata de um transtorno multifatorial onde fatores ambientais, neurobiológicos e genéticos parecem contribuir para o seu desenvolvimento (FROEHLICH *et al.*, 2011; GALLO; POSNER, 2016). Entre os fatores ambientais, trabalhos disponíveis na literatura descrevem como possíveis contribuintes: exposição pré-natal a determinadas substâncias como drogas ilícitas, álcool, nicotina, anti-hipertensivos, antidepressivos; exposições a metais pesados e substâncias químicas tais como chumbo e pesticidas organofosforados; fatores nutricionais, como carência de ômega-3, cobre e zinco, baixos níveis de folato durante a gestação e obesidade materna; estilo de vida e fatores psicossociais, como experiências traumáticas, exposição à mídia eletrônica e estresse materno. Embora os fatores ambientais sejam considerados fatores de risco para o TDAH, estudos maiores são necessários para uma evidência melhor substantiada (FROEHLICH *et al.*, 2011; THAPAR; COOPER, 2016).

Alterações neurobiológicas em circuitos neurais em resposta a tarefas cognitivas, incluindo os circuitos fronto-parietal, fronto-estriatal dorsal e mesocorticolímbico, também têm sido relacionadas ao TDAH. Estudos utilizando ressonância magnética estrutural têm demonstrado que crianças acometidas pelo transtorno apresentam reduções volumétricas nos gânglios basais, bem como anormalidade de espessura nas regiões frontal e parietotemporal. Diante dessas descobertas, os pesquisadores têm sugerido que no TDAH ocorra um desenvolvimento anômalo de circuitos neurais relacionados ao processo de atenção e controle inibitório (circuitos fronto-parietal e fronto-estriatal), atenção sustentada (rede em modo padrão e rede em modo padrão-rede de controle cognitivo) e motivação (circuitos mesocorticolímbicos) que podem desempenhar papel importante nos déficits de atenção e funções executivas (GALLO; POSNER, 2016). Uma meta-análise de estudos de ressonância magnética funcional realizada por Cortese *et al.* (2012) verificou hipoativação em crianças portadoras do transtorno, principalmente em sistemas envolvidos na função executiva (rede fronto-parietal) e na atenção (rede de atenção ventral), enquanto que hiperativação significativa foi

observada nas redes padrão, de atenção ventral e somatomotora. De forma semelhante, em adultos a hipoativação foi predominante no sistema fronto-parietal e a hiperativação foi presente nas redes padrão, visual e de atenção dorsal. Dados da literatura são crescentes quanto às alterações em circuitos neurais, fortalecendo cada vez mais a evidência da associação com o TDAH (CORTESE *et al.*, 2012).

As contribuições genéticas para o desenvolvimento do TDAH são muito estudadas e demonstram uma relevante relação com o transtorno. A hereditariedade do distúrbio varia de 60 a 90%, sendo considerada uma das mais altas entre os transtornos psiquiátricos (GALLO; POSNER, 2016). Apesar das evidências substanciadas a respeito da origem genética, os genes ou grupos de genes ligados ao TDAH não estão totalmente esclarecidos. Uma revisão recente descrita por Hawi *et al.* (2015) destaca dez genes candidatos (SLC6A3, DRD4, DRD5, SLC6A4, HTR1B, SNAP25, SLC9A9, LPHN3, GIT1, NOS1), cujos produtos transcritos estão envolvidos principalmente na neurotransmissão, tendo uma grande parte relacionada à função monoaminérgica (transportadores de dopamina e serotonina e os receptores D4, D5 e 5-HT1B).

3.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico, tendo por base aspectos comportamentais do indivíduo, histórico familiar, personalidade, relações sociais e desempenho escolar (LUIZÃO; SCICCHITANO, 2014). É importante a obtenção de dados de mais de um informante, incluindo não só os pais do indivíduo afetado, mas também pessoas de sua convivência, em ambientes como escola, trabalho, faculdade e locais de lazer (THAPAR; COOPER, 2016). Duas ferramentas principais podem ser utilizadas no diagnóstico: a Classificação Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais, 10ª Revisão (CID-10), que usa o termo transtorno hiper-cinético para descrever o TDAH (OMS, 2008) e o V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria, que engloba todos os distúrbios de saúde mental para crianças e adultos, bem como descrições detalhadas de categorias de transtornos e critérios diagnósticos (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013; THAPAR; COOPER, 2016). Diferente do CID-10 que não distingue subtipos (THAPAR; COOPER, 2016), no DSM-5, os acometidos pelo TDAH podem ser classificados em três diferentes

apresentações: 1) Predominantemente desatento, quando apresentam seis ou mais sintomas de desatenção por pelo menos seis meses; 2) Predominantemente hiperativo/impulsivo, quando apresentam seis ou mais sintomas de hiperatividade e impulsividade por no mínimo seis meses; ou 3) Combinado, quando ambos os sintomas estão presentes. O diagnóstico em crianças requer a presença de no mínimo seis sintomas (para cada subtipo), enquanto que para adolescentes mais velhos e adultos (maiores de 17 anos) recomenda-se o mínimo de cinco (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). Além disso, para a confirmação diagnóstica, o paciente deve apresentar sintomas em mais de um ambiente (por exemplo, casa, escola, trabalho), os quais estejam associados a prejuízos no funcionamento acadêmico, social e/ou ocupacional (THAPAR; COOPER, 2016).

De maneira a identificar e a levantar alguns possíveis sintomas primários do TDAH, dois instrumentos podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico do transtorno: o *Adult Self-Report Scale* (ASRS-18) utilizado em pacientes adultos e o *Swanson, Nolan e Pelham-IV* (SNAP-IV), empregado na avaliação de crianças. O ASRS-18 é um questionário desenvolvido por pesquisadores em parceria com a Organização Mundial da Saúde utilizado durante a realização da consulta médica dos pacientes. Ele é composto por 18 perguntas, as quais englobam critérios estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Quarta Edição (DSM-IV) (ABDA, 2018; MATTOS *et al.*, 2006). O SNAP-IV, também construído a partir dos critérios deste manual, trata-se de um questionário simples de 18 questões entregue aos professores escolares, com o intuito de avaliar o comportamento da criança bem como a intensidade dos sintomas característicos do transtorno (ABDA, 2018; GRAEFF; VAZ, 2008). Neste questionário, os 9 primeiros itens avaliam sintomas de desatenção (por exemplo, não dá atenção aos detalhes ou comete erros por descuido em trabalhos e atividades escolares) e os itens de 10 a 18 avaliam de hiperatividade/impulsividade (por exemplo, dificuldade em se manter sentado em situações que exigem a permanência no local, correr em momentos inapropriados, incapacidade de se envolver em atividades de lazer silenciosas), os quais são pontuados em quatro níveis de gravidade (American Psychiatry Association, 2013; MARCON; SARDAGNA; SCHUSSLER, 2016). Estas escalas, além de serem utilizadas para fins de diagnóstico e acompanhamento na prática clínica, também são frequentemente empregadas em ensaios clínicos para mensurar a eficácia do tratamento farmacológico (HUSS *et al.*, 2014; SHANG *et al.*,

2015). Além do ASRS-18 e do SNAP-IV, outras ferramentas estão disponíveis para a avaliação de pacientes adultos e crianças com sintomas suspeitos de TDAH. Alguns exemplos estão sumarizados nos quadros 1 e 2.

Além da categorização do TDAH em subtipos, ele ainda pode ser classificado quanto a sua severidade (leve, moderada e grave) conforme a frequência dos sintomas, o grau de prejuízo no desenvolvimento do indivíduo e o impacto em atividades sociais, acadêmicas e ocupacionais (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

Quadro 1 Instrumentos para avaliação de sintomas, funcionalidade e qualidade de vida de pacientes adultos com TDAH (adaptado de MAO; FINDLING, 2014).

Escala	Descrição	Avaliação
Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)	18 questões Autorrelato	A frequência dos sintomas é frequentemente associada à gravidade dos sintomas. Informações obtidas por meio desta triagem podem sugerir a necessidade de uma entrevista clínica mais detalhada.
Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS)	2 formatos: Avaliação pelo autorrelato e avaliação pelos observadores. 3 versões: longa, curta e de triagem.	Nove escalas empiricamente derivadas que ajudam a avaliar uma ampla gama de comportamentos problemáticos: problemas de falta de atenção/memória, impulsividade/labilidade emocional, hiperatividade/ agitação e problemas com o autoconceito. Incluem as medidas de sintomas do DSM-5, ADHD Index (12 itens que ajudam a identificar os entrevistados que podem se beneficiar de uma avaliação clínica mais detalhada) e Índice de Inconsistência para identificar respostas aleatórias ou descuidadas.
Weiss Functional Impairment Rating Scale	70 questões	Múltiplos domínios avaliados incluindo família, trabalho, escola, habilidades de vida, autoconceito, vida social e assunção de riscos.
Adult ADHD Quality of Life Scale	Auto-relato 29 itens Auto-relato	Medida específica de comprometimento funcional (qualidade de vida). Para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde nas últimas 2 semanas. Avalia a produtividade da vida, a saúde psicológica, a perspectiva da vida e os relacionamentos.

Quadro 2 Escalas para avaliação de sintomas de crianças com TDAH (GRAEFF; VAZ, 2008; BIRMAHER *et al.*, 2009).

Escala	Descrição
Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP-IV)	Questionário simples de 18 itens. Permite a avaliação de comportamentos de acordo com sua intensidade e frequência. Pode ser entregue a professores escolares.
Child Behavior Checklist (CBCL)	Escala de amplo espectro composta por 138 itens. Propicia uma visão global do funcionamento da criança.
Escala Conners	Escala de amplo espectro, semelhante ao CBCL, porém aborda de forma mais minuciosa alguns sintomas específicos.
Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS)	Escala para avaliação de transtornos psiquiátricos descritos no DSM-IV, tais como TDAH, TOD, ansiedade e transtornos de humor.

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – Fourth edition*; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TOD: Transtorno Opositivo Desafiador.

3.1.5 Tratamento farmacológico

O metilfenidato e a dexanfetamina são fármacos estimulantes do sistema nervoso central, considerados primeira linha no tratamento do TDAH (CADDRA, 2011; SUBCOMMITTEE ON ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER *et al.* 2011; NICE, 2016; THAPAR; COOPER, 2016; DE OLIVEIRA; DE SOUSA; SANCHES, 2017). O metilfenidato atua por meio da inibição da recaptação da noradrenalina e da dopamina nos neurônios pré-sinápticos, permitindo uma maior concentração destes neurotransmissores na sinapse (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; CHAN; FOGLER; HAMMERNESS, 2016; SUGRUE; BOGNER; EHRER, 2014). Além do metilfenidato (constituído de mistura racêmica de enantiômeros), atualmente está disponível o medicamento dexmetilfenidato, o qual é constituído apenas do enantiômero mais ativo (d-enantiômero). Formulações de liberação prolongada do metilfenidato e dexmetilfenidato também foram desenvolvidas visando à diminuição da frequência de doses e de efeitos adversos, com conseqüente melhora na efetividade do tratamento (SUGRUE; BOGNER; EHRER, 2014). Além desses benefícios, as formulações de liberação prolongada diminuem o potencial de abuso dos estimulantes, o qual é uma das principais desvantagens destes medicamentos no tratamento do TDAH (MCCABE; VELIZ; BOYD, 2016; SUGRUE; BOGNER; EHRER, 2014).

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas potentes que estão entre os medicamentos mais prescritos para este transtorno. Entre os tipos disponíveis no mercado podem ser citados: dexanfetamina, lisdexanfetamina e sais mistos de anfetaminas, os quais são subdivididos em formulações de curta e longa duração (PUNJA *et al.*, 2016). O dimesilato de lisdexamfetamina foi o primeiro medicamento estimulante pró-fármaco utilizado no TDAH. Após sua administração, ele é convertido por meio de hidrólise enzimática em sua forma ativa denominada d-amfetamina. O fato de a molécula ativa ser liberada de forma lenta no organismo associado a sua estabilidade química à água, à temperatura e a tampões mesmo sob condições hidrolíticas extremas, tornam difícil a alteração molecular do dimesilato de lisdexamfetamina, bem como reduzem o seu risco de abuso (NAJIB *et al.*, 2017). A ação das anfetaminas é decorrente de sua atuação sobre os neurônios pré-sinápticos, promovendo a liberação da dopamina e de noradrenalina, além da inibição da recaptção destes neurotransmissores (CHAN; FOGLER; HAMMERNESS, 2016).

Como segunda linha de tratamento para o TDAH estão disponíveis os fármacos não estimulantes atomoxetina e agonistas alfa-2 adrenérgicos de liberação prolongada – guanfacina e clonidina. O mecanismo de ação da atomoxetina envolve a inibição da recaptção da noradrenalina em neurônios pré-sinápticos, com efeitos secundários sobre o sistema dopaminérgico, enquanto que a clonidina e a guanfacina atuam estimulando os receptores alfa-2 adrenérgicos centrais e do córtex pre-frontal, respectivamente, reduzindo o fluxo simpático (CHAN; FOGLER; HAMMERNESS, 2016).

No Brasil, os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento do TDAH são o metilfenidato de ação curta e prolongada (Ritalina, Ritalina LA e Concerta), a lisdexanfetamina (Venvanse) e a atomoxetina (Strattera), os quais pertencem a lista A3 de substâncias psicotrópicas (BRATS, 2014; ANVISA, 2017; ABDA, 2018). A atomoxetina, embora presente na lista de aprovados, ainda não é comercializada no Brasil (DE OLIVEIRA; DE SOUSA; SANCHES, 2017; LILLY, 2018). Os antidepressivos imipramina (Tofranil), nortriptilina (Pamelor) e bupropiona (Wellbutrin SR) também são opções terapêuticas nos casos em que os estimulantes não promovem bons resultados. Na ineficácia dos antidepressivos estão disponíveis ainda os alfa-agonistas clonidina (Atensina) e modafinila (Stavigile) (ABDA, 2018).

A escolha da melhor terapia farmacológica envolve a realização de uma anamnese completa do paciente, visando o conhecimento do histórico familiar, de recursos financeiros, de outros problemas de saúde, da presença de comorbidades e severidade sintomática, para que se opte pelo tratamento mais adequado e de mais fácil acesso ao paciente (THAPAR; COOPER, 2016).

De acordo com o *Canadian ADHD Practice Guidelines (CADDRA)*, a terapia medicamentosa combinada à intervenção psicossocial - denominado de tratamento multimodal - é a forma mais efetiva para o tratamento de pacientes com TDAH. No Brasil, grande parte das intervenções psicossociais são funções atribuídas ao profissional psicólogo (ABDA, 2018). Entre as intervenções, podem ser citadas: capacitação dos pais na gestão comportamental, por meio de sessões de treinamento envolvendo pais ou os próprios indivíduos acometidos pelo transtorno, na busca de uma melhora comportamental, emocional, social e motivacional do paciente, bem como uma orientação na implementação de regras, rotinas e responsabilidades ao paciente; Intervenções baseadas na escola, por meio do envolvimento dos educadores na melhora clínica dos pacientes; e o chamado “Programa de tratamento de verão” desenvolvido por Pelham e Hoza (1996) que envolve além da formação de pais e educadores na gestão do comportamento da criança, o treinamento destes pacientes em relacionamentos sociais, incluindo frequentemente a prática de esportes (ANTSHEL, 2015).

3.2 Transtornos de ansiedade

3.2.1 O transtorno

Os transtornos de ansiedade são caracterizados por medo excessivo e persistente, evitação frente a ameaças internas ou externas percebidas, tais como situações sociais ou situações corporais, além de possíveis ataques de pânico. Possuem ainda uma ampla faixa de apresentações, entre elas transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), os quais constituem o maior grupo de transtornos mentais na maioria das sociedades ocidentais (CRASKE *et al.*, 2017).

3.2.2 Aspectos etiológicos

O fator causador de cada tipo de transtorno de ansiedade (TA) é incerto. Entretanto, a literatura relata alguns fatores gerais relacionados ao desenvolvimento desses transtornos. Alterações no sistema límbico, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fatores genéticos e ambientais já foram verificados na maioria deles. Além disso, ser do sexo feminino, apresentar histórico familiar de ansiedade ou de depressão é considerado fator de risco. Entre os fatores ambientais, experiências estressantes na infância como abuso físico e sexual, divórcio dos pais, maus-tratos, dificuldades financeiras e problemas de doença na família são possíveis desencadeadores. A hereditariedade dos transtornos de ansiedade é estimada entre 30 a 40%, entretanto, a forma de transmissão familiar, bem como os genes envolvidos, não está esclarecida (CRASKE *et al.*, 2017).

3.2.3 Diagnóstico

De forma semelhante ao TDAH, o diagnóstico dos transtornos de ansiedade também é clínico, sendo baseado no CID-10 e no DSM-5 (OMS, 2008; AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013; CRASKE *et al.*, 2017). A diferença entre os tipos de transtornos de ansiedade está basicamente relacionada ao tipo de objeto ou situação que desencadeia a sintomatologia no paciente. Por exemplo, no transtorno de ansiedade social, o indivíduo teme a interação com outras pessoas e a possibilidade de ser observado ou examinado. O DSM-5 apresenta em capítulos separados quais os critérios diagnósticos devem ser utilizados para cada transtorno. Entretanto, de forma geral, a sintomatologia deve estar presente e associada a prejuízos na vida do indivíduo por geralmente seis meses (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

3.2.4 Tratamento

Os transtornos de ansiedade podem ser tratados com a utilização de terapias psicológicas ou farmacológicas (MAYO-WILSON *et al.*, 2014). Entre as psicológicas estão a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (JAMES *et al.*, 2013), tanto em grupo como individual, programas de mudança comportamental visando ao aumento

da prática de atividades físicas, terapias que promovem uma melhor interação social, psicoterapia, treinamento de atenção, entre outros (MAYO-WILSON *et al.*, 2014). Com relação ao tratamento farmacológico, são frequentemente utilizados antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e também da classe dos inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina (ISRNS). Outros menos utilizados são os antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase. Medicamentos benzodiazepínicos, antiepiléticos, antipsicóticos atípicos, bloqueadores beta-adrenérgicos e buspirona também são alternativas farmacológicas para o tratamento da ansiedade (CRASKE *et al.*, 2017).

3.3 TDAH e Transtorno de ansiedade

3.3.1 Epidemiologia

A ocorrência de outros transtornos psiquiátricos ao longo da vida de pacientes adultos com TDAH é estimada entre 65 a 89% (MCGOUGH *et al.*, 2005; SOBANSKI, 2006). Esta alta porcentagem de comorbidades também ocorre na população infantil, em que o TDAH pode estar associado com outros distúrbios em 60-100% dos casos. O grande problema destas associações são as complicações que podem ocorrer no quadro clínico dos pacientes, tanto em termos de diagnóstico como em termos de tratamento e desfecho (SOBANSKI, 2006).

Um dos distúrbios frequentemente associados é a ansiedade, a qual atinge taxas próximas a 25% em muitas amostras de pacientes com TDAH (SCHATZ; ROSTAIN, 2006; HALLDORSOTTIR *et al.*, 2015; VIRTUOSO, 2016; CLEMOW *et al.*, 2017). Dados fornecidos pela *National Survey of Children's Health* (2007), a qual incluiu 61779 crianças com idade de 6 a 17 anos, revelaram que 18% da população com TDAH (n = 5028) também apresentava TA, comparado a 2% da que não apresentava o transtorno (LARSON *et al.*, 2011). No estudo caso-controle realizado por Xia, Shen e Zhang (2015) com crianças de 7 a 10 anos do Hospital Xin Hua, em Shanghai (China), os pesquisadores verificaram que 27,4% da população diagnosticada com TDAH também apresentava TA. Neste mesmo estudo, taxa superior de ansiosos foi encontrada quando as prevalências nas crianças apenas portadoras do TDAH e naquelas com TDAH e depressão foram somadas. O índice chegou a 42,2%. Pesquisa americana realizada por Kessler *et al.* (2006) identificou

uma prevalência em adultos ainda maior, com 47,1% dos entrevistados com TDAH sendo portadores de algum tipo de TA (KESSLER *et al.*, 2006; MAO; FINDLING, 2014). A ocorrência de ambos os transtornos e sua prevalência relativamente alta devem ser observados e levados em conta no processo de tratamento. Porém, antes de iniciar uma terapia, é imprescindível certificar-se da condição clínica do paciente e da presença de ambos os distúrbios (CADDRA, 2011).

3.3.2 Aspectos etiológicos do TDAH associado ao TA

Fatores genéticos estão envolvidos tanto na etiologia do TDAH como do TA (HAWI *et al.*, 2015; CRASKE *et al.*, 2017). Estudos familiares tentaram desentranhar fatores genéticos de ambos os transtornos de forma separada examinando a ocorrência do TDAH e do TA em familiares de crianças somente com TDAH e com TDAH e TA (BIEDERMAN *et al.*, 1992; PERRIN; LAST, 1996). Em estudo realizado por Biederman *et al.* (1992), os riscos para o TDAH entre parentes de indivíduos com TDAH e múltiplos transtornos de ansiedade (TDAH + TA) e TDAH isolado não diferiram significativamente um do outro (18% vs 16%). Ou seja, o risco para o TDAH independe da presença ou da ausência de algum TA. Em relação aos múltiplos transtornos de ansiedade, verificou-se que o risco é 50% maior para parentes de indivíduos que possuem TDAH + TA do que para aqueles apenas com TDAH (29% vs 19%; $p < 0,03$). A diferença encontrada foi altamente significativa para o TDAH com múltiplos transtornos de ansiedade ($p < 0,001$) e pouco significativa para TDAH isolado ($p < 0,05$). A partir desses resultados, os pesquisadores sugerem que o TDAH associado ao TA não é um subtipo genético distinto do TDAH e que ambos são herdados de forma independente. Nesta visão, o TA não pode ser visto como secundário ao TDAH, uma vez que familiares de crianças com ambos os transtornos frequentemente apresentam TA sem ter necessariamente o diagnóstico do TDAH (PLISZKA, 2007).

3.3.3 Efeito da ansiedade na apresentação do TDAH

De acordo com o *guideline* CADDRA, alguns indivíduos ansiosos apresentam problemas de inquietação, falta de concentração ou outros sintomas de desregulação que são decorrentes de uma ansiedade primária e não propriamente

do TDAH. Por outro lado, o TDAH, principalmente no subtipo desatento, costuma cursar para uma internalização dos sintomas, podendo inclusive desencadear a ansiedade como uma extensão natural do transtorno (CADDRA, 2011).

Alguns estudos disponíveis na literatura investigaram a influência da comorbidade ansiedade na apresentação dos sintomas do TDAH. Pliszka *et al.* (1989) compararam crianças (N=79) somente com TDAH (72,2%) àquelas com TDAH e “*Overanxious disorder*” (27,8%) (que atualmente se enquadra como TAG) (WAGNER, 2001), quanto à resolução de problemas aritméticos. Um observador, cego ao diagnóstico, avaliou o comportamento dessas crianças em relação à agitação, à vocalização, à necessidade de estar fora do assento (do inglês “*out of seat behaviors*”) e quanto às ações fora da tarefa (*Off task behaviors*). Ao final do estudo, taxa mais baixa de comportamentos impulsivos e hiperativos foram encontradas no grupo com TDAH e *overanxious disorder* quando comparada ao grupo apenas com TDAH. Por outro lado, o grupo com ambos os transtornos apresentou tempos de reação mais lentos no teste de varredura de memória (“*Memory Scanning Test*”) do que o grupo com TDAH isolado (PLISZKA *et al.*, 1989; PLISZKA, 2007). Estudo posterior realizado pelo mesmo autor encontrou resultados semelhantes, sugerindo que crianças com TDAH e *overanxious disorder* podem ser menos impulsivas e/ou hiperativas do que aquelas diagnosticadas apenas com TDAH (PLISZKA *et al.*, 1992).

3.4 Opções terapêuticas no tratamento do TDAH com TA

3.4.1 Terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia

A utilização de estimulantes no tratamento do TDAH é suportada por inúmeros estudos, está bem estabelecida e é recomendada pelos mais recentes *guidelines* (NETWORK, 2009; CADDRA, 2011; SEIXAS; WEISS; MÜLLER, 2012; NICE, 2016). Diferente do TDAH, para a ansiedade recomenda-se como primeira linha de tratamento a TCC (HOFMANN *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2014). A TCC refere-se a uma classe de intervenções que compartilham a premissa básica de que os transtornos mentais e o sofrimento psicológico são mantidos por fatores cognitivos. De maneira geral, sugere-se que as cognições desajustadas (crenças gerais ou esquemas, sobre o mundo, sobre si e sobre o futuro) geram pensamentos

específicos e automáticos em situações particulares, os quais contribuem para a manutenção do sofrimento emocional e de problemas comportamentais (HOFMANN *et al.*, 2012). De forma sumária, na TCC, técnicas de relaxamento e reestruturação cognitiva são trabalhadas com os pacientes, de forma a alterar respostas emocionais inadaptadas, mudando pensamentos e/ou comportamentos (KACZKURKIN; FOA, 2015). Embora evidências estejam relativamente bem estabelecidas sobre o tratamento do TDAH e do TA de forma isolada, poucos dados estão disponíveis sobre a terapia mais apropriada para indivíduos diagnosticados com ambos os transtornos (LIU *et al.*, 2014).

Estudos disponíveis na literatura apontam que crianças com um duplo diagnóstico de TDAH e TA apresentam prejuízos maiores do que aquelas portadoras de somente um dos transtornos (HALLDORSOTTIR *et al.*, 2015). Em estudo multimodal realizado por Halldorsdottir *et al.* (2015) com pacientes de 7 a 17 anos, os autores verificaram que as crianças diagnosticadas com ambos os transtornos (população 1) responderam menos ao tratamento com a TCC do que aquelas apenas com TA (população 2). Entretanto, neste mesmo trabalho não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação à resposta ao tratamento para os pacientes que utilizaram TCC e farmacoterapia ou farmacoterapia isolada quando as populações 1 e 2 foram comparadas. Apesar das limitações deste estudo, os autores sugerem que a farmacoterapia ou a combinação desta com a TCC caracterizam-se como uma boa opção terapêutica inicial para pacientes diagnosticados com ambos os transtornos.

3.4.2 Farmacoterapia com estimulantes

Apesar de a farmacoterapia com estimulantes, a qual inclui diversas formulações de metilfenidato e anfetaminas, proporcionarem eficácia significativa no tratamento do TDAH (FRICK; YAN; ADLER, 2017; MAIA *et al.*, 2017), sua utilização é frequentemente contraindicada em pacientes com transtornos comórbidos, tais como Síndrome de Tourette, Transtorno Bipolar ou indivíduos com risco de abuso de substâncias. Além disso, alguns pesquisadores recomendam cautela ao prescrever esses medicamentos para pacientes com transtornos comórbidos para os quais os estimulantes não estão explicitamente contraindicados, como os transtornos de tic e de ansiedade (CLEMOW *et al.*, 2017). As evidências são conflitantes sobre o

impacto do TA na resposta à terapia estimulante para o TDAH, bem como sobre o potencial desses medicamentos exacerbarem os sintomas do TA (POSNER; KASS; HULVERSHORN, 2014; NAGUY, 2016). Todos esses conflitos tornam cada vez mais difíceis as decisões sobre o tratamento mais adequado para os pacientes (LIU *et al.*, 2014).

Resultados provenientes do Estudo de Tratamento Multimodal do TDAH (MTA) – estudo multicêntrico financiado pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (NIH) dos Estados Unidos – indicam que os transtornos de ansiedade não causam nenhum efeito adverso na resposta à medicação para os principais sintomas do TDAH (MARCH *et al.*, 2000). Dados semelhantes foram encontrados no estudo naturalístico brasileiro de Garcia *et al.* (2009) com 280 crianças e adolescentes de 4 a 17 anos, em que o TA não demonstrou interferência na resposta ao metilfenidato. Embora o estudo tenha sido realizado com amostra de tamanho moderado, os resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente por apresentar desenho sem um braço placebo. Dados recentes do estudo de Koyuncu *et al.* (2017) apontam para a eficácia da monoterapia com o metilfenidato de liberação prolongada em pacientes com TDAH e TA social. Ao estudar retrospectivamente uma série de casos envolvendo 20 pacientes adultos diagnosticados com ambos os transtornos, os pesquisadores verificaram taxas de melhora para TDAH e para os sintomas da ansiedade em 17 pacientes avaliados pelas escalas *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS) e *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS). Informações distintas foram observadas por Moshe *et al.* (2012) e Ter-Stepanian *et al.* (2010) em seus trabalhos. No ensaio clínico randomizado duplo-cego *crossover* realizado por Moshe *et al.* (2012) com 57 meninos de idade entre 7 a 12 anos, os autores verificaram que a resposta ao metilfenidato foi inversamente correlacionada ao nível de ansiedade, ou seja, quanto maior o nível de ansiedade observado menor foi a resposta ao metilfenidato. Entretanto, por apresentar amostra relativamente pequena e composta apenas por meninos, os resultados não podem ser generalizados para toda a população pediátrica com TDAH (MOSHE *et al.*, 2012). No segundo estudo, Ter-Stepanian *et al.* (2010) avaliaram a resposta clínica do metilfenidato em 267 crianças de 6 a 12 anos diagnosticadas com TDAH e outros transtornos psiquiátricos por meio de um ensaio clínico randomizado duplo-cego e *crossover*. Entre os transtornos comórbidos avaliados, o grupo portador de TA respondeu de forma mais pobre ao tratamento com metilfenidato, independente da sua idade, sexo ou

condição socioeconômica (TER-STEPANIAN *et al.* 2010). Estudos pioneiros na área, como o de Tannock, Ickowicz e Schachar (1995), também verificaram uma resposta mais pobre do metilfenidato quando o TA estava presente. Por meio de ensaio clínico randomizado *crossover*, os efeitos do metilfenidato na memória de trabalho e no comportamento de crianças de 7 a 11 anos foram examinados. O grupo com TDAH isolado obteve melhores resultados para memória de trabalho quando comparado aos pacientes com TDAH e TA. Em contrapartida, ambos os grupos melhoraram quanto ao nível de atividade (isto é, redução da atividade motora – efeitos psicomotores esperados dos estimulantes). Os autores sugerem que a presença do TA em crianças com TDAH prevê uma resposta menos robusta ao tratamento estimulante e que sua presença poderia constituir um subtipo distinto e clinicamente significativo do TDAH. Estudo posterior realizado por Bedard e Tannock (2008) avaliou a memória de trabalho, utilizando quatro medidas que variaram entre as demandas de processamento (armazenamento *versus* manipulação de informações) e modalidade (auditivo-verbal, visual-espacial). O metilfenidato melhorou significativamente a manipulação auditivo-verbal apenas nas crianças com TDAH sem TA. Para armazenamento auditivo-verbal, não houve considerável melhora em nenhum dos grupos. Quanto à manipulação de informações visual-espaciais, o metilfenidato promoveu benefícios em ambos os grupos e em relação ao armazenamento visual-espacial, apenas nas crianças com TDAH sem TA.

3.4.3 Combinação de farmacoterapias

Os medicamentos considerados de primeira linha para o tratamento da maioria dos transtornos de ansiedade são os antidepressivos, baseados em resultados de diversos ensaios clínicos randomizados de eficácia e segurança (RAVINDRAN; STEIN, 2010; FARACH *et al.*, 2012; CRASKE *et al.*, 2017). Entre eles, os mais amplamente utilizados são ISRS e os ISRNS (CRASKE *et al.*, 2017). Uma prática comum no tratamento do TDAH e do TA, porém bastante limitada devido à escassez de ensaios clínicos, é a combinação de medicamentos estimulantes e ISRS (LIU *et al.*, 2014). Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado por Abikoff *et al.* (2005), os pesquisadores compararam a utilização de um estimulante (metilfenidato) associado à fluvoxamina (ISRS) *versus* estimulante com placebo no tratamento de pacientes pediátricos ansiosos com TDAH. Os resultados

indicaram que a combinação de farmacoterapias foi bem tolerada e não foi associada ao desenvolvimento de efeitos colaterais adversos. A melhora dos sintomas da ansiedade foi maior no grupo utilizando estimulante e fluvoxamina do que no grupo utilizando estimulante e placebo, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Os autores sugerem a realização de novos estudos com amostras maiores, para que se tenha um melhor poder de detectar diferenças estatisticamente significativas no tratamento (ABIKOFF *et al.*, 2005). A eficácia desta abordagem ainda não foi estabelecida, embora a adição de um ISRS a medicamentos estimulantes para o tratamento de crianças com TDAH e TA seja considerada uma opção apropriada em situações mais graves (PLISZKA *et al.*, 2006).

A atomoxetina também tem sido utilizada em combinação com outras farmacoterapias. Em estudo *open-label* desenvolvido por Gabriel e Violato (2011), a eficácia e tolerabilidade da adição da atomoxetina em combinação com ISRS ou IRSNs foi avaliada em pacientes adultos com média de idade de 38 anos diagnosticados com TDAH e TAG. Todos os pacientes possuíam histórico de parcialmente responsivos ao tratamento com ISRS ou IRSNs. A dose da atomoxetina variou entre 60 a 80 mg/dia. O tratamento proposto mostrou-se eficaz e bem tolerado no fim de 12 semanas de estudo. Houve melhora significativa dos sintomas dos pacientes, observado por meio das escalas *Clinical Global Impression severity subscale* (CGI-S), ASRS e *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A). Quanto à tolerabilidade, não ocorreram mudanças significativas no pulso e nas pressões sistólica ou diastólica. Cerca de 70% dos pacientes reportaram algum evento adverso, os quais foram descritos como leves, infrequentes ou transitórios. A principal limitação deste estudo está relacionada ao seu pequeno tamanho amostral (n=29) e ao *design* aberto.

3.4.4 Farmacoterapia não estimulante – Atomoxetina

A atomoxetina é um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN) aprovado para o tratamento do TDAH em crianças e adultos. Por não apresentar potencial de abuso, é considerado terapia de primeira linha para pacientes com risco de transtornos de abuso de substâncias. Além disso, tem sido frequentemente preferido para pacientes com TDAH e

transtornos de tic ou ansiedade (CLEMOW *et al.*, 2017). Alguns estudos descritos na literatura apontam para a eficácia da monoterapia no tratamento do TDAH com TA, embora a atomoxetina não seja aprovada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para tratar o TA (HUTCHISON *et al.*, 2016; MCGOUGH, 2016).

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado por Geller *et al.* (2007), verificou que a atomoxetina foi eficaz em reduzir os sintomas do TDAH e do TA em pacientes pediátricos portadores de ambos os transtornos. Resultado semelhante foi encontrado por Adler *et al.* (2009) em estudo clínico controlado realizado com pacientes adultos com TDAH e TA social. A atomoxetina foi considerada bem tolerada, além de ter sido eficaz na redução dos sintomas do TDAH e do TA (ADLER *et al.*, 2009). Outros trabalhos, entretanto, observaram que, na ausência do TDAH, a atomoxetina não tem demonstrado eficácia no tratamento do TA isolado. Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego realizado por Ravindran *et al.* (2009) não foram encontradas diferenças significativas na eficácia clínica entre atomoxetina e placebo para pacientes diagnosticados com o subtipo generalizado do transtorno de ansiedade social (RAVINDRAN *et al.*, 2009). Em análise *post hoc* de ensaio clínico randomizado com pacientes portadores de TDAH e TA social, a melhora na ansiedade foi diretamente correlacionada com a melhora dos sintomas do TDAH. Além disso, observou-se que a atomoxetina não exacerbou os sintomas de ansiedade (WALKER *et al.*, 2015). Portanto, é provável que, quando ocorram melhorias nos sintomas da ansiedade, essas estejam relacionadas à melhora dos sintomas do TDAH (CLEMOW *et al.*, 2017).

Dados recentes da literatura comparando atomoxetina e metilfenidato têm demonstrado eficácia semelhante entre esses tratamentos, tanto na população adulta como na pediátrica (BUSHE *et al.*, 2014; BUSHE *et al.*, 2016). Uma meta-análise em rede realizada por Bushe *et al.* (2016) com pacientes adultos não encontrou diferença significativa entre os tamanhos de efeito clínico da atomoxetina e do metilfenidato OROS em estudos clínicos de até 12 semanas de duração. Além disso, diferenças nas taxas de descontinuação não foram detectadas. A atomoxetina também demonstrou eficácia comparável ao metilfenidato em revisão sistemática de estudos envolvendo crianças e adolescentes com TDAH. Porém, este resultado só pode ser verificado com o mínimo de 6 semanas de tratamento, uma vez que a ação da atomoxetina se inicia com aproximadamente 4 semanas (BUSHE *et al.*, 2014).

3.5 Recomendações de *guidelines*

De maneira geral, para pacientes portadores de TDAH e TA, recomenda-se que o transtorno que mais prejudica o indivíduo seja o primeiro a ser tratado. A terapia farmacológica para o TDAH pode ser menos tolerada por alguns indivíduos, inclusive podendo ocasionar piora da ansiedade. As recomendações do CADDRA destacam a importância de iniciar a medicação com doses mais baixas e realizar o acompanhamento do paciente. Nos casos em que a medicação estimulante é pouco tolerada, é recomendado o uso da atomoxetina. Se a eficácia for prejudicada é imprescindível procurar um especialista para outras opções farmacológicas (CADDRA, 2011). De forma semelhante, o *guideline* NICE do *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda a utilização de doses menores de estimulante, a combinação de estimulante com antidepressivo para tratar a ansiedade ou ainda o uso da atomoxetina (NICE, 2016).

De acordo com as diretrizes de prática clínica da Academia Americana de Pediatria, o efeito das condições de coexistência no tratamento do TDAH é variável. Em alguns casos, o próprio tratamento pode resolver a condição coexistente. No entanto, em outros, a condição pode alterar o tratamento para o TDAH ou requerer um tratamento adicional além do realizado para o TDAH. Nestas situações, o apoio e a orientação de vários profissionais para avaliação e acompanhamento do paciente são necessários. Além do psiquiatra, outros profissionais podem auxiliar neste processo, tais como pediatras de desenvolvimento e comportamento, médicos de deficiência neurológica, neurologistas infantis e psicólogos infantis e/ou escolares (SUBCOMMITTEE ON ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER *et al.* 2011).

O *guideline* escocês *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para o tratamento do TDAH em crianças não relata uma classe específica de medicamento para os pacientes com TDAH associado à comorbidade ansiedade. Entretanto, recomenda que, nos casos de TDAH e TAG, é importante a utilização de tratamento farmacológico unido ao comportamental (NETWORK, 2009).

3.6 Prática baseada em evidências

Nas últimas décadas, tem se observado um número crescente de publicações científicas na área de saúde que, muitas vezes, divergem entre si. O grande número de artigos publicados por ano aliado à diversidade metodológica e a resultados contraditórios colocam clínicos e demais profissionais da saúde diante da difícil tarefa de decidir quais métodos diagnósticos e terapêuticos são mais efetivos, baseado unicamente em sua experiência clínica (WANNMACHER; FUCHS, 2000; CORDEIRO *et al.*, 2007). Diante deste contexto, surge a necessidade de sínteses que facilitem o acesso às informações e possibilitem conclusões baseadas na combinação de resultados de múltiplas fontes (CORDEIRO *et al.*, 2007). Neste âmbito, a Medicina Baseada em Evidências (MBE) surge como um elo entre a ciência e a prática clínica, em que a experiência do clínico une-se a melhor evidência científica disponível na busca da terapêutica mais adequada, ética e cientificamente embasada (WANNMACHER; FUCHS, 2000).

A prática baseada em evidências iniciou-se na década de 1980, no Canadá, limitada ao contexto médico, nomeando-se MBE. Posteriormente, esse movimento foi difundido para outras áreas do conhecimento abordando temas relativos à prevenção, ao diagnóstico, ao tratamento e à reabilitação. Atualmente, esta prática está implantada em diversos países, tais como Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos, China, África do Sul, Taiwan, Chile, Bélgica, Espanha, Inglaterra e Brasil e é promovida por instituições internacionais, como a Colaboração Cochrane – organização sem fins lucrativos amplamente reconhecida e respeitada –, a Colaboração Campell e o Instituto Joanna Briggs. Iniciativas nacionais importantes também podem ser citadas, como as do *National Institutes of Health* nos Estados Unidos, do Centro de Medicina Baseada em Evidências (Oxford) no Reino Unido e do Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) baseada em evidências na Inglaterra (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011; UMAN, 2011).

Na prática da MBE, apenas os melhores resultados científicos existentes e com boa validade interna e externa são utilizados na prática clínica. Neste contexto, quando tratamento e evidências são abordados refere-se à efetividade, à eficiência, à eficácia e à segurança. Essas características estão relacionadas à funcionalidade do tratamento em condições do mundo real (efetividade), custo e acessibilidade aos

pacientes (eficiência), funcionalidade em condições ideais (eficácia) e com características confiáveis que tornem improvável a ocorrência de danos ao paciente (segurança). Para um estudo ser considerado de boa qualidade interna, ele deverá apresentar todos esses componentes descritos (EL DIB, 2007). Em contrapartida, para ser considerado de boa qualidade externa, os resultados do estudo deverão apresentar capacidade de generalização, ou seja, deverão possuir boa replicabilidade (OLLAIK; ZILLER, 2012). Todas essas características, entre outras, devem ser observadas cuidadosamente nos estudos científicos e é por este motivo que a prática da MBE exige do profissional da saúde o domínio sobre ferramentas para avaliação da qualidade de artigos, bem como uma visão crítica acerca de tudo o que é publicado (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013).

3.6.1 Revisão sistemática

A reunião de evidências de forma sumária e com poder de análise por meio de revisões sistemáticas têm se tornado cada vez mais importante (BAENA, 2014). Revisão sistemática pode ser definida como um método pré-determinado de obtenção, seleção, avaliação e síntese do conjunto de evidências dos estudos primários, com o intuito de obter uma visão geral, confiável e livre de vieses da estimativa do efeito da intervenção (BERNARDO, 2008; UMAN, 2011; BRASIL, 2012). As revisões sistemáticas dispõem de um método bem definido, detalhado, abrangente, transparente e passível de reprodução, além de ser aberto a informações que, muitas vezes, contrariam a opinião dos autores (BERNARDO, 2008). Por ter metodologia explícita e apresentar um resultado novo, é considerada uma publicação do tipo original na maioria das revistas de pesquisa clínica (GALVÃO; PEREIRA, 2014). As revisões narrativas tradicionais, por outro lado, apresentam métodos de pesquisa menos rigorosos, como fonte e seleção de estudos frequentemente não especificados, os quais podem potencializar a ocorrência de vieses, prejudicando a qualidade da evidência gerada (EL DIB, 2007). Em outras palavras, as revisões narrativas são comumente mais descritivas e de caráter informativo, sendo, em geral, focadas em um subconjunto de estudos de uma determinada área com base na disponibilidade ou na seleção do autor (UMAN, 2011).

A realização de uma revisão sistemática exige alguns requisitos e habilidades, tais como: participação de um segundo revisor que auxiliará em grande parte do processo (seleção de artigos, avaliação da qualidade metodológica dos estudos e extração de dados); computadores e softwares para a realização das análises; habilidades na elaboração de estratégias de busca para as diferentes bases de dados; visão crítica na seleção dos estudos incluídos, bem como na interpretação dos resultados (EL DIB, 2007). Devido a todas essas características e rigor metodológico é que as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises são consideradas as pesquisas de maior qualidade para tomada de decisão em saúde, de modo que ocupam o topo da pirâmide de evidência (Figuras 1) (ATALLAH; CASTRO, 1998; HOWICK *et al.*, 2011; BAENA, 2014;).

Os estudos primários mais comumente utilizados em uma revisão sistemática são os ensaios clínicos randomizados, principalmente por apresentarem metodologia considerada padrão ouro entre todos os métodos de investigação clínica (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013; GALVÃO; PEREIRA, 2014). Entretanto, outros tipos de estudos também podem ser utilizados, tais como: coorte, caso-controle, transversal, série e relato de caso (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

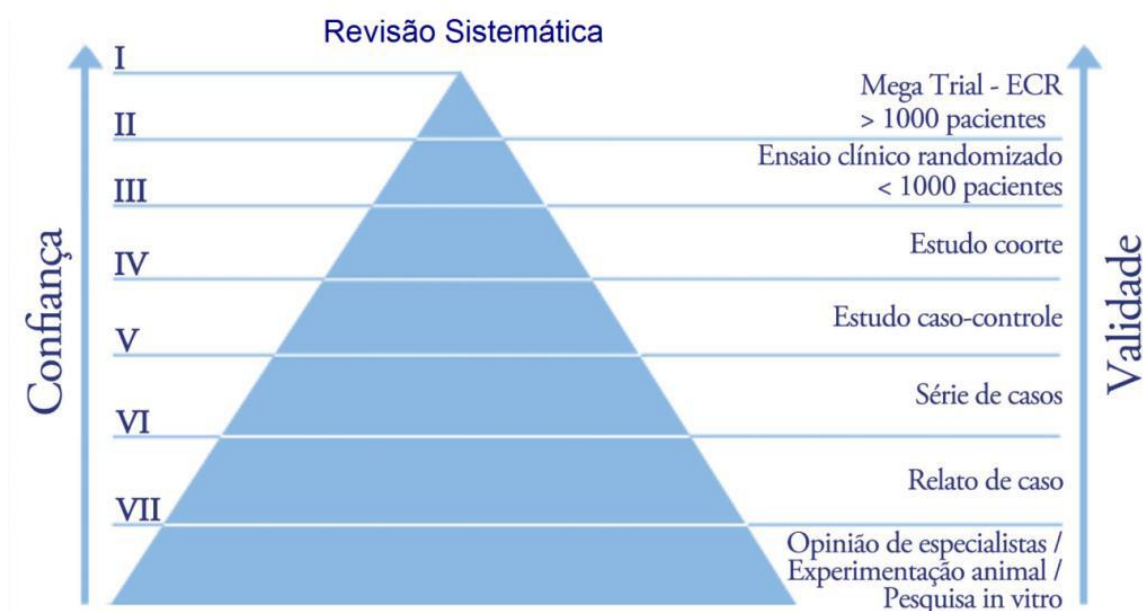


Figura 1 Níveis hierárquicos das evidências científicas (COOK *et al.*, 1995; EL DIB, 2007; DE OLIVEIRA, 2010; HOWICK *et al.*, 2011).

De acordo com recomendações da Colaboração Cochrane, os seguintes passos devem ser seguidos para a realização de revisões sistemáticas:

- Definição da pergunta de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICOS, o qual se refere à População, à Intervenção (tipo de tratamento), ao Comparador, a *Outcomes* (desfechos clínicos) e ao *Study design* (desenho do estudo) a serem avaliados;
- Definição dos critérios de inclusão;
- Elaboração da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados, a qual deverá ser realizada em mais de uma base de dados eletrônicas, sendo também somada a busca em referências bibliográficas dos artigos de interesse, e em anais de congressos e revistas não indexadas (busca manual);
- Seleção dos estudos. Nesta etapa será realizada a leitura dos títulos e resumos de todos os estudos recuperados pela busca nas bases de dados. Os trabalhos que aparentam atender aos critérios de inclusão são obtidos e revisados na íntegra;
- Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos, conforme ferramentas disponíveis para cada tipo de desenho de estudo;
- Extração de dados dos estudos incluídos, guiada por uma ficha clínica padrão, previamente elaborada;
- Apresentação, análise e interpretação dos resultados. Os dados descritivos de cada estudo incluído deverão ser apresentados e quando os resultados individuais puderem ser combinados, o tamanho de efeito para cada desfecho deverá ser calculado (meta-análise). Programas estatísticos como *Review Manager* podem auxiliar neste processo.
- Aprimoramento e atualização da revisão (HIGGINS; GREEN, 2011; UMAN, 2011; BRASIL, 2012; PEREIRA; GALVÃO, 2014).

3.6.2 Meta-análise

Uma ferramenta que frequentemente acompanha as revisões sistemáticas é a meta-análise, definida como um método estatístico de análise que combina resultados de dois ou mais estudos independentes, possibilitando a geração de uma única estimativa de efeito (BRASIL, 2012). Diferente dos testes de hipóteses tradicionais que fornecem informações sobre a significância estatística, mas não necessariamente sobre a significância clínica, a medida do efeito fornecida por meio

das meta-análises é capaz de medir a intensidade da relação entre duas variáveis, proporcionando informações sobre a magnitude do efeito de intervenção, ou seja, se é pequena, média ou grande. De acordo com o tipo do desfecho, da intervenção a ser analisada e dos dados disponíveis nos estudos publicados, opta-se por uma medida de tamanho de efeito a ser calculada. Entretanto, são frequentemente utilizados *Odds ratio* (OR), diferença de média padronizada (*Standardized Mean Differences* - SMD) e Risco Relativo (RR) (UMAN, 2011). Para auxiliar neste processo, alguns softwares podem ser utilizados, tais como: *Review Manager*, *Comprehensive Meta-Analysis Software*, *MetAnalysis*, *MetaWin*, *MIX*, *WEasyMA* e *STATA* (BAX *et al.*, 2007; STERNE; BRADBURN; EGGER, 2008).

3.6.3 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos são passos importantes na realização de uma revisão sistemática. Uma das formas de realizar a avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados é por meio da Escala de Jadad. Esta ferramenta conta com cinco perguntas, as quais avaliam os domínios de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão dos estudos clínicos (Quadro 3). De acordo com a resposta de cada pergunta, valores são atribuídos à avaliação e, desta forma, é possível classificar os estudos como sendo de baixa qualidade (abaixo de 3 pontos), qualidade moderada (valor = 3 pontos) e qualidade elevada (maior que 3 pontos) (JADAD *et al.*, 1996). Para a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, a ferramenta *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* é disponibilizada pela Colaboração Cochrane (CARVALHO *et al.*, 2013; HIGGINS; GREEN, 2011). Por meio desta ferramenta é possível avaliar os artigos quanto a: geração da sequência aleatória (randomização), ocultação da alocação, cegamentos dos participantes e profissionais envolvidos no estudo, descrição incompleta dos desfechos clínicos, seletividade no reporte de resultados e outras fontes de vieses (por exemplo, patrocínio da indústria farmacêutica).

Quadro 3 Pontuação escala de Jadad

Pergunta	Pontuação
O estudo foi descrito como randomizado?	“Sim” acresce um ponto “Não” recebe zero ponto
A randomização foi descrita e é adequada?	“Sim” acresce mais um ponto “Não” diminui-se um ponto
O estudo foi duplo-cego?	“Sim” acresce um ponto “Não” recebe zero ponto
O cegamento foi descrito e é adequado?	“Sim” acresce mais um ponto “Não” diminui-se um ponto
Foram descritas as perdas e exclusão?	“Sim” acresce um ponto “Não” recebe zero ponto

*Nota: Não relatado (NR) pode ser utilizado quando os dados não estão presentes para permitir julgamento. Pontuação NR=0.

3.6.4 Registro e guia para elaboração de revisões sistemáticas

O *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) é uma plataforma online onde revisões sistemáticas relacionadas a desfechos de saúde podem ser registradas antes de serem iniciadas. O principal objetivo do PROSPERO é tornar as revisões sistemáticas conhecidas e, desta forma, evitar a duplicação de pesquisas. Nesta plataforma ficam disponibilizados os detalhes de métodos e análises das revisões, permitindo, de forma transparente, que outros pesquisadores examinem, comparem e julguem as informações apresentadas (MOHER *et al.*, 2015).

O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) é uma diretriz que tem como objetivo auxiliar os pesquisadores a melhorarem a qualidade das revisões sistemáticas, tanto em sua elaboração como na avaliação crítica de trabalhos já publicados. Entretanto, ele não é um instrumento para avaliação de qualidade. O PRISMA surgiu de uma atualização do *Quality of Reporting of Metaanalyses* (QUOROM), principalmente devido a uma necessidade de melhor diferenciação dos termos revisão sistemática e meta-análise e seu foco principal são os ensaios clínicos randomizados. Ele consiste em um *checklist* de 27 itens e um diagrama de fluxo em quatro fases, os quais podem ser verificados no Anexo 1 e na Figura 2, respectivamente (MOHER *et al.*, 2009).

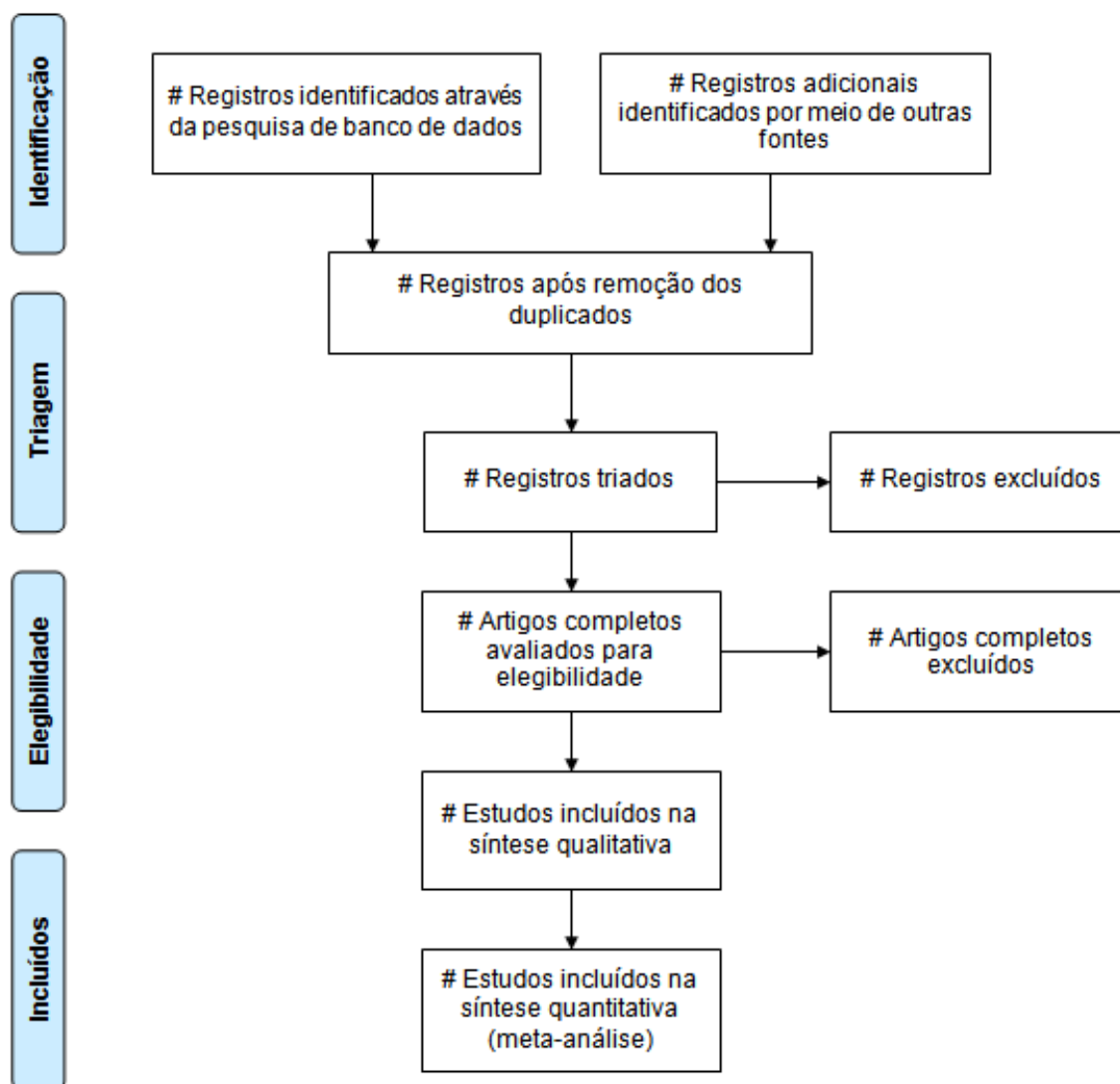


Figura 2 Fluxo de informações por meio das diferentes fases de uma revisão sistemática (Adaptado de Moher *et al.*, 2009).

4 CAPÍTULO 1

4.1 Revisão sistemática do tratamento farmacológico de pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade e Transtorno de ansiedade - Revista International Clinical Psychopharmacology: Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B1

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE E TRANSTORNO DE
ANSIEDADE**

Título curto: TDAH e Transtorno de ansiedade – Revisão sistemática.

Autores:

Camila Borges Villas-Boas. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brasil.

Danielly Chierrito. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

Fernando Fernandez-Llimos. Instituto de Pesquisa para Medicamentos (iMed. Lisboa), Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Andréia Cristina Conegero Sanches. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brasil.

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.

Conflito de interesse: Declaramos não haver conflitos de interesse.

Fonte de financiamento: Nenhum declarado.

RESUMO

O objetivo do trabalho foi realizar revisão sistemática sobre as opções farmacológicas utilizadas no tratamento de pacientes diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e Transtorno de Ansiedade (TA), com o intuito de gerar evidências sobre a farmacoterapia mais eficaz, segura e tolerável. Para isso, uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Directory of Open Access Journals em agosto de 2016. Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos com desenho paralelo que avaliavam desfechos de eficácia, segurança e/ou tolerabilidade foram considerados. Um total de 1590 artigos foi recuperado das bases de dados, sendo que destes 218 foram avaliados em texto completo e cinco incluídos na revisão. Dois destes avaliaram o medicamento atomoxetina, um avaliou desipramina e os outros dois, o metilfenidato, sendo que em um deles a fluvoxamina foi associada ao metilfenidato. Devido à alta heterogeneidade não foi possível combinar dados para geração de meta-análises. Embora poucos estudos tenham sido encontrados, os resultados desta revisão sistemática apontam para um benefício mais expressivo da atomoxetina, por ter sido estudada em faixa etária mais abrangente, bem como por terem sido utilizadas escalas mais específicas de avaliação para ambos os transtornos.

Palavras chave: TDAH, transtorno de ansiedade, tratamento farmacológico, eficácia, segurança, comorbidade.

INTRODUÇÃO

O V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais define o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) como um quadro persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que promove interferências no desenvolvimento do indivíduo (American Psychiatry Association, 2013). Esse transtorno geralmente surge na infância e é caracterizado principalmente por atividade motora excessiva, dificuldade em manter a atenção e impulsividade, o que frequentemente ocasiona problemas no rendimento escolar e de sociabilidade (American Psychiatry Association, 2013; Sugrue *et al.*, 2014). Embora frequentemente diagnosticado em crianças, o TDAH pode persistir durante a vida adulta em cerca de 30 a 60% dos casos (Sugrue *et al.*, 2014; Hawi *et al.*, 2015).

É estimado que entre 65 a 89% dos pacientes adultos com TDAH sofram um ou mais transtornos psiquiátricos ao longo da vida (McGough *et al.*, 2005; Sobanski, 2006). Essa alta porcentagem de comorbidades também é relatada na população infantil, onde o TDAH pode estar associado com outros distúrbios em 60-100% dos casos. O grande problema dessas associações são as complicações que podem ocorrer no quadro clínico dos pacientes, tanto em termos de diagnóstico como de tratamento e desfecho (Sobanski, 2006).

Um dos transtornos frequentemente associados é a ansiedade, a qual atinge taxas próximas a 25% em muitas amostras de pacientes com TDAH (Schatz e Rostain, 2006; Halldorsdottir *et al.*, 2015; Clemow *et al.*, 2017). Dados fornecidos pela 2007 National Survey of Children's Health – EUA -, a qual incluiu 61779 crianças com idade de 6-17 anos, revelaram que 18% das crianças com TDAH (n = 5028) também apresentavam transtornos de ansiedade (TA), comparado a 2% das que não apresentavam o TDAH (Larson *et al.*, 2011). Pesquisa americana realizada por Kessler *et al.* (2006) identificou prevalência em adultos ainda maior, com 47,1% dos entrevistados sendo portadores de algum tipo de TA (Kessler *et al.*, 2006; Mao e Findling, 2014).

A terapia considerada de primeira linha para o tratamento do TDAH e TA de forma isolada ocorre por meio da utilização de estimulantes e terapia cognitivo-comportamental,

respectivamente (Seixas *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2014). Porém, as evidências sobre o tratamento mais apropriado para quando ambos os transtornos estão presentes são bastante controversas (Liu *et al.*, 2014). Apesar da farmacoterapia com estimulantes, a qual incluiu diversas formulações de metilfenidato e anfetaminas proporcionarem boa eficácia no tratamento do TDAH, pesquisadores recomendam cautela na prescrição para pacientes com comorbidades como o TA (Clemow *et al.*, 2017). Alguns estudos disponíveis na literatura apontam para o impacto da ansiedade na resposta à terapia estimulante para o TDAH (Moshe *et al.*, 2012; Ter-Stepanian *et al.* 2010), bem como sobre o potencial da medicação estimulante exacerbar o TA (Posner *et al.*, 2014; Naguy, 2016). Entretanto, outros dados revelam eficácia da monoterapia com estimulantes ou atomoxetina (não estimulante cerebral) no tratamento de pacientes com TDAH e TA (Hutchison *et al.*, 2016; McGough, 2016; Koyuncu *et al.* 2017). Todos esses conflitos de informações terapêuticas tornam mais difíceis as decisões sobre a escolha do tratamento mais adequado e seguro ao paciente (Liu *et al.*, 2014).

Diante desse contexto e da ausência de revisão sistematizada sobre o assunto até o momento, o principal objetivo deste trabalho foi realizar revisão sistemática sobre as opções farmacológicas utilizadas no tratamento de pacientes portadores do TDAH e TA, com o intuito de gerar evidências sobre a farmacoterapia mais apropriada, eficaz, segura e tolerável.

MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada seguindo padrões metodológicos recomendados pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Liberati *et al.*, 2009). Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas com o auxílio de um terceiro revisor. Esta revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Ongoing Systematic*

Reviews (PROSPERO) com registro CRD42016043239, onde um protocolo detalhado da revisão pode ser encontrado.

Estratégia de busca

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Directory of Open Access Journals (DOAJ) em agosto de 2016 sem filtros para data ou tipo de publicação. Os seguintes descritores foram combinados com os operadores booleanos AND e OR: Anxiety, clinical trial, clinical trials as topic, random*, random allocation, randomi*, randomiz*, therapeutic use, attention deficit hyperactivity disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, attention deficit disorder, attention deficit disorder with hyperactivity e adhd. A busca manual foi realizada por meio da pesquisa de artigos elegíveis na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos. Os registros duplicados foram excluídos. A estratégia de busca utilizada em cada base de dados pode ser verificada na Tabela 1.

Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados por meio de avaliação em dois níveis de triagem. No primeiro nível foi realizada a revisão de títulos e resumos de todos os registros recuperados pela busca sistemática. Os artigos potencialmente relevantes identificados nesta fase foram recuperados em texto completo e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade, caracterizando o segundo nível de triagem. Os critérios de elegibilidade utilizados foram: Ensaio clínico randomizado, duplo-cegos, desenho paralelo que avaliavam eficácia, segurança e/ou tolerabilidade de opções farmacológicas no tratamento do TDAH associado ao TA. Artigos escritos em caracteres não romanos ou com outras formas de intervenção foram excluídos.

Extração dos dados

Os dados relevantes de todos os estudos incluídos foram coletados utilizando formulário previamente elaborado. Nesta etapa, as informações pertinentes de cada estudo, segundo o objetivo do trabalho, foram extraídas, tais como: Identificação do estudo, país e ano de publicação, variáveis demográficas, detalhes de método, participantes, intervenções, desfechos e resultados de eficácia, segurança (incidência de eventos adversos) ou tolerabilidade (taxas de abandono).

Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com o auxílio da escala de Jadad, a qual é composta por cinco perguntas que avaliam os domínios de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão de ensaios clínicos randomizados (Jadad *et al.*, 1996). Para o risco de viés foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane - The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias – disponível no Handbook da Cochrane (De Carvalho *et al.*, 2013; Higgins e Green, 2011).

RESULTADOS

Identificação dos estudos

Um total de 1590 artigos foi recuperado das bases de dados pesquisadas e destes 1372 foram excluídos na triagem dos títulos e resumos. Nenhum estudo foi selecionado a partir da busca manual. Dos 218 restantes, todos foram avaliados em texto completo para elegibilidade. Nesta segunda triagem, 213 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: 50 por não preencherem os critérios de população (diagnóstico de ambos os transtornos), 158 devido ao desenho e cinco devido à linguagem (caracteres não romanos) (Conteúdo

digital suplementar 1). Por fim, cinco estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática (Biederman *et al.*, 1993; Diamond *et al.*, 1999; Abikoff *et al.*, 2005; Geller *et al.*, 2007; Adler *et al.* 2009) (Fig.1).

Dois dos estudos incluídos avaliaram a atomoxetina comparada ao placebo, sendo que em um deles a população era composta por pacientes adultos (Adler *et al.*, 2009) e no outro pediátrica (Geller *et al.*, 2007). A desipramina foi também um dos medicamentos utilizados, a qual foi estudada para tratar crianças de 6 a 17 anos (Biederman *et al.*, 1993). Os outros dois trabalhos incluídos utilizaram o metilfenidato como tratamento farmacológico de pacientes pediátricos, porém, em um deles, a associação do metilfenidato com a fluvoxamina foi avaliada (Diamond *et al.*, 1999; Abikoff *et al.*, 2005). Devido às diferenças entre os estudos elegíveis, não foi possível combinar os resultados para geração de meta-análises. Isso ocorreu principalmente pela diversidade de medicamentos estudados e pela disparidade entre as medidas de desfecho empregadas. As características dos estudos incluídos podem ser verificadas na Tabela 2.

Qualidade dos estudos incluídos

Os estudos obtiveram pontuações de 3, 4 e 5 na escala de Jadad, sendo considerados de qualidade moderada a elevada, respectivamente (Tabela 2.) (Conteúdo digital suplementar 2). Todos os estudos foram descritos como randomizados e duplo-cegos (em um deles todos os envolvidos estavam cegados) (Diamond *et al.*, 1999). Em dois trabalhos não houve descrição detalhada da randomização que permitisse julgamento do processo e, por este motivo, os estudos deixaram de pontuar no domínio que avalia a qualidade da randomização (Abikoff *et al.*, 2005; Geller *et al.*, 2007). Em apenas um dos estudos a forma de cegamento dos envolvidos estava descrita (Biederman *et al.*, 1993). As perdas e exclusões foram relatadas em todos.

A análise do risco de viés verificou que 60% dos artigos receberam suporte da indústria farmacêutica e, por isso, foram classificados com um alto risco de viés no domínio

“Outros vieses”. Todos os estudos nos domínios “Cegamento dos participantes e profissionais” e “Cegamento dos avaliadores do desfecho” apresentaram baixo risco de viés. Em relação ao domínio “Desfechos incompletos”, 80% obtiveram baixo e 20% alto risco de viés. A “Geração da sequência aleatória”, “Ocultação da alocação” e “Relato de desfecho seletivo” obtiveram as seguintes proporções de baixo vs incerto risco de viés: 60% vs 40%, 20% vs 80% e 60% vs 40%. Resultados do risco de viés utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane podem ser visualizados na fig. 2.

Resultados por estudo

No trabalho de Adler *et al.* (2009), o efeito da atomoxetina foi avaliado em pacientes adultos (idade média de 38 anos) com TDAH e TA social. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) também foi diagnosticado em 23,3% da população. Inicialmente, 442 pacientes foram randomizados para receber atomoxetina (40-100 mg/dia) ou placebo por 16 semanas e, destes, 264 completaram o estudo. A atomoxetina foi estatisticamente superior ao placebo em reduzir sintomas de TDAH, bem como sintomas de ansiedade, conforme resultados obtidos pelas escalas Conners' Adult ADHD Rating Scale: Investigator-Rated: Screening Version (mudança média de 8,7; $P < 0,001$) e Liebowitz Social Anxiety Scale (mudança média de 22,9; $P < 0,001$), respectivamente. Além disso, melhoras significativas foram observadas por meio das escalas Clinical Global Impression-Overall-Severity ($P = 0,014$) e State-Trait Anxiety Inventory ($P = 0,008$) favorecendo a atomoxetina. Em relação à segurança, os eventos adversos insônia, boca seca, tontura e náusea foram significativamente mais frequentes no grupo tratado com atomoxetina. Por outro lado, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número total de eventos adversos e taxa de descontinuação. Em relação à pressão arterial diastólica e ao pulso, verificou-se aumento significativo nos pacientes que utilizaram atomoxetina quando comparada ao placebo ($P = 0,003$ e $P < 0,001$). Análise adicional do estudo comparando pacientes com e sem TAG verificou que o grupo que não apresentava o TAG ($n = 151$) melhorou de forma

significativa para os sintomas de TDAH e TA ($P < 0,001$). Em contrapartida, para o grupo com TAG ($n=50$) não foram detectadas melhoras estatisticamente significativas. Desta forma, a utilização da atomoxetina na presença de TAG não demonstrou ser vantajosa.

Geller *et al.* (2007) compararam a atomoxetina ($0,8 - 1,8 \text{ mg.kg}^{-1}/\text{dia}$) ao placebo por meio de ensaio clínico randomizado ($n=176$) com pacientes de 8 a 17 anos diagnosticados com TDAH e TAG, TA de separação ou fobia social. A eficácia do tratamento foi avaliada ao longo 12 semanas por meio das escalas ADHD Rating Scale-IV-Parent Version (ADHDRS-IV-PI) e Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS). Um total de 132 pacientes completou o estudo. O índice total médio de ADHDRS-IV-PI melhorou significativamente para o grupo utilizando atomoxetina (mudança de 10,5; $P < 0,001$) em relação ao grupo placebo (mudança de 1,4). Para a escala PARS, diferença estatisticamente significativa também foi encontrada e favoreceu atomoxetina (mudança de 5,5; $P=0,011$) comparada ao placebo (mudança de 3,2). Quanto à segurança, diferenças significativas foram observadas para apetite diminuído, perda de peso e taxa de pulso, os quais foram mais frequentes no grupo utilizando atomoxetina em comparação ao placebo.

Abikoff *et al.* (2005) avaliaram a eficácia da farmacoterapia sequencial em pacientes com idade entre 6 a 17 anos diagnosticados com TDAH e TA. As escalas Swanson, Nolan, Atkins, and Pelham IV Parent and Teacher Rating Scale ADHD score e PARS foram utilizadas para esta avaliação. O estudo foi dividido em quatro fases (*Screening; Open label Methylphenidate titration; 2-Week stabilization; 8-Week, placebo controlled, double-blind trial*) e apenas os resultados da quarta fase, onde o estudo era duplo cego, foram incluídos nesta revisão sistemática. Inicialmente, 25 indivíduos foram randomizados para receber fluvoxamina ($25-300 \text{ mg}/\text{dia}$) ou placebo por 8 semanas e, destes, 20 completaram o estudo. Os pacientes de ambos os grupos estavam utilizando a medicação estimulante (metilfenidato) e durante a quarta fase a fluvoxamina ou placebo foi adicionado ao tratamento. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à melhora dos sintomas. As medicações em ambos os grupos foram bem

toleradas. O benefício da adição da fluvoxamina a terapia com estimulantes não foi estabelecida.

No trabalho de Diamond *et al.*, (1999) a resposta ao metilfenidato foi avaliada em crianças de 6 a 12 anos com TDAH isolado e TDAH com TA por meio das escalas IOWA Conners e Telephone Interview Probe em um período de aproximadamente 4 meses. Apenas os dados referentes à população com TDAH e TA foram coletados para esta revisão. Inicialmente, 38 pacientes foram randomizados para receber metilfenidato (0.7 mg/kg) ou placebo e 37 completaram o estudo. A presença do TA em pacientes com TDAH não influenciou o desenvolvimento de efeitos colaterais e nem a resposta ao metilfenidato utilizando doses comumente prescritas na prática clínica.

Biederman *et al.* (1993) avaliaram o efeito da desipramina em pacientes de idade entre 6-17 anos com TDAH e comorbidades associadas. Apenas os resultados do subgrupo TDAH com TA foram incluídos nesta revisão sistemática. Inicialmente, 18 pacientes foram randomizados para receber desipramina (4-5 mg/kg) ou placebo durante 6 semanas e todos completaram o estudo. As escalas utilizadas para avaliação da resposta ao tratamento foram a Clinical Global Impression e Conners Abbreviated questionnaires. A partir dos resultados obtidos verificou-se que a presença do TA não afetou a resposta da desipramina, porém, na análise de subgrupo, não foram detectadas diferenças significativas entre desipramina e placebo.

DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática, de nosso conhecimento, a avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento farmacológico de pacientes com TDAH e TA. Embora apenas cinco estudos tenham sido incluídos, benefícios das terapias puderam ser encontrados e as incertezas poderão direcionar o desenvolvimento de novos ensaios clínicos voltados para esta população. A utilização da atomoxetina mostrou-se vantajosa frente ao placebo nos dois estudos incluídos nesta revisão. Apesar de os trabalhos diferirem

quanto à idade dos pacientes (pediátrica e adulta) e escalas para avaliação de resposta ao tratamento, em ambos foram observadas reduções significativas dos sintomas de TDAH e TA, o que sugere eficácia em ampla faixa etária (Geller *et al.*, 2007; Adler *et al.*, 2009). Quanto à segurança, aumento significativo na taxa de pulso foi verificado nos dois trabalhos e corrobora com outros dados disponíveis na literatura em populações tratadas com atomoxetina (Kasi *et al.*, 2011; Bushe e Savill, 2014; Garg *et al.*, 2014). Este fato merece atenção, principalmente em casos de pacientes com problemas cardíacos pré-existentes ou condições que possam torná-los propensos a arritmias (Rajesh *et al.*, 2006; Kasi *et al.*, 2011). Os eventos adversos, como apetite diminuído, perda de peso, insônia, boca seca, tontura, aumento da pressão arterial diastólica e náusea relatados nos estudos também foram verificados por dados recentes da literatura em pacientes utilizando atomoxetina (Sutherland *et al.*, 2012; Durell *et al.*, 2013; Schwartz, Correll, 2014; Chierrito de Oliveira *et al.*, 2017). Este não estimulante não demonstrou eficácia na análise adicional realizada no estudo de Adler *et al.* (2009) envolvendo pacientes com e sem TAG. Entretanto, o tamanho amostral relativamente pequeno dos grupos comparados pode ter influenciado o resultado (Adler *et al.*, 2009). Novas pesquisas poderão explorar melhor este desfecho.

No trabalho de Diamond *et al.*, (1999), a presença do TA não influenciou a resposta ao metilfenidato para o TDAH, a dose utilizada ou o desenvolvimento de efeitos colaterais. Entretanto, o resultado do tratamento especificamente para o TA não foi avaliado e, desta forma, os benefícios da medicação estimulante quanto aos sintomas da ansiedade permaneceram incertos. Dados controversos provenientes de estudos não controlados estão descritos na literatura sobre a eficácia do metilfenidato no TDAH com TA. Em análise retrospectiva de uma série de casos, a monoterapia com metilfenidato de liberação prolongada demonstrou ser eficaz em reduzir sintomas de TDAH e TA social avaliados pelas escalas *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS) e *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) (Koyuncu *et al.*, 2017). Informações distintas foram observadas em ensaio clínico *crossover* com pacientes diagnosticadas com TDAH e outros transtornos psiquiátricos, onde o grupo portador de TA respondeu de forma menos eficaz ao tratamento com metilfenidato,

independente da sua idade, sexo ou condição socioeconômica (Ter-Stepanian *et al.*, 2010). Os reais benefícios desta monoterapia só poderão ser esclarecidos e evidenciados com a realização de mais estudos voltados à população com TDAH e TA.

No estudo piloto de farmacoterapia sequencial realizado por Abikoff *et al.* (2005), a combinação do metilfenidato com fluvoxamina foi bem tolerada e não foi associada ao desenvolvimento de efeitos colaterais. Entretanto, não foram encontrados benefícios na adição da fluvoxamina ao tratamento com estimulante. O autor sugere que o resultado possa ter sido influenciado pelo número reduzido da amostra e pelas características dos pacientes, tais como nível médio de ansiedade baixo. Mais pesquisas são necessárias e ensaios clínicos com amostras maiores poderão encontrar diferenças significativas quanto a esta prática clínica que, embora seja comum, é bastante limitada devido à escassez de evidências (Abikoff *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2014).

No estudo de Biederman *et al.* (1993), apesar da taxa de resposta à desipramina para o tratamento do TDAH não ter sido afetada pela presença das comorbidades, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo tratado com desipramina e placebo quando o subgrupo com pacientes portadores de TDAH e TA foram analisados. O autor sugere que o tamanho da amostra (n=18) possa ter contribuído para a ausência de significância estatística, mas que este medicamento pode ser uma boa opção terapêutica nos casos complexos de TDAH. Benefícios da desipramina para sintomas clínicos do TDAH foram relatados em revisão sistemática realizada por Ghanizadeh (2013), entretanto, o autor destaca que poucos dados sobre a eficácia e segurança deste medicamento estão disponíveis. Apenas novos ensaios clínicos controlados envolvendo amostras maiores poderão fundamentar com mais clareza sua utilidade clínica no TDAH com TA.

Em relação à população, quatro estudos eram compostos por pacientes com idade entre 6 e 17 anos (Biederman *et al.*, 1993; Diamond *et al.*, 1999; Abikoff 2005 *et al.*, Geller *et al.*, 2007) e apenas um foi encontrado para a população adulta (Adler *et al.*, 2009), o que evidencia escassez de estudos para essa faixa etária.

Algumas limitações foram encontradas nesta revisão sistemática. Primeiramente, apenas cinco ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, desenho paralelo com pacientes portadores de TDAH e TA foram encontrados, o que limita a generalização dos resultados. Nenhum estudo foi selecionado a partir da busca manual, revelando que as estratégias de busca utilizadas foram eficientes na recuperação dos artigos. O baixo número de trabalhos encontrados pode estar relacionado ao fato de que a grande maioria dos ensaios clínicos relatam o diagnóstico do TDAH, mas não o de TA. A ansiedade é amplamente estudada e medida por escalas como Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), entretanto, não é frequentemente avaliada como um transtorno e sim como um sintoma ou evento adverso em grande parte dos estudos (Riahi *et al.*, 2010; Casas *et al.*, 2013; Coughlin *et al.*, 2015; Thompson, 2015). Além desse fato, verifica-se que muitos trabalhos envolvendo o TDAH excluem pacientes portadores do TA, embora a coocorrência de ambos os transtornos seja relativamente comum com taxas variando entre 18 a 47,1% (Kessler *et al.*, 2006; Schatz; Rostain, 2006; Larson *et al.*, 2011; Halldorsdottir *et al.*, 2015; Clemow *et al.*, 2017). Essa problemática acaba dificultando o encontro de evidências relacionadas a essa população (Goto *et al.*, 2017; Pliszka *et al.*, 2017). Outro possível contribuinte para o número reduzido de trabalhos é o fato de termos utilizado apenas estudos de desenho paralelo, os quais são frequentemente recomendados pelo CONSORT (Schulz *et al.*, 2010).

A realização de meta-análises não foi possível devido à diversidade entre os estudos incluídos, relacionada principalmente aos medicamentos estudados e à disparidade entre as medidas de desfecho empregadas. A grande variedade de escalas utilizadas para avaliação de resposta ao tratamento tanto para o TDAH como para o TA foi um dos grandes complicadores da combinação de resultados por meio de meta-análises (Tabela 2.). A escala CGI, por exemplo, foi empregada em três dos estudos, entretanto, com subescalas divergentes entre si. Essa problemática poderia ter sido evitada com a utilização da iniciativa “*core outcome sets*”, a qual aborda sobre a padronização de um conjunto mínimo de dados que devem ser relatados por todos os ensaios clínicos de uma determinada área (The COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*) Initiative:

initiative.org) (Gargon *et al.*, 2014; Williamson *et al.*, 2017). Entretanto, até o momento, esta abordagem não tem sido relatada em ensaios clínicos voltados para a população com TDAH e TA.

Em conclusão, os resultados obtidos por meio desta revisão sistemática apontam para um benefício mais expressivo da atomoxetina no tratamento do TDAH com TA, tanto por ter sido estudada em faixa etária mais abrangente quanto por escalas mais específicas de avaliação para ambos os transtornos terem sido utilizadas. A utilização benéfica da atomoxetina nos casos mais complexos de TDAH também é evidenciada pelo *Canadian ADHD Practice Guidelines*, corroborando com nosso estudo. Entretanto, não é possível afirmar que a atomoxetina é superior às demais opções farmacológicas e apenas ensaios clínicos maiores poderão gerar dados possíveis de serem meta-analisados e consequentemente responder a essa questão.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Tabela 1. Estratégias de busca utilizadas na recuperação dos estudos

Pubmed	<p>((“attention deficit hyperactivity disorder”[Title/Abstract] OR “attention deficit-hyperactivity disorder”[Title/Abstract] OR “attention deficit disorder”[Title/Abstract] OR adhd[Title/Abstract] OR “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[MH]))</p> <p>AND</p> <p>((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))</p> <p>AND</p> <p>(Anxiety[MH] OR Anxiety[TIAB])</p>
Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY ("attention deficit disorder" OR adhd))</p> <p>AND</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (anxiety))</p> <p>AND</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (randomiz* OR "clinical trial"))</p>
DOAJ¹	<p>“attention deficit disorder” AND anxiety AND randomi*</p>

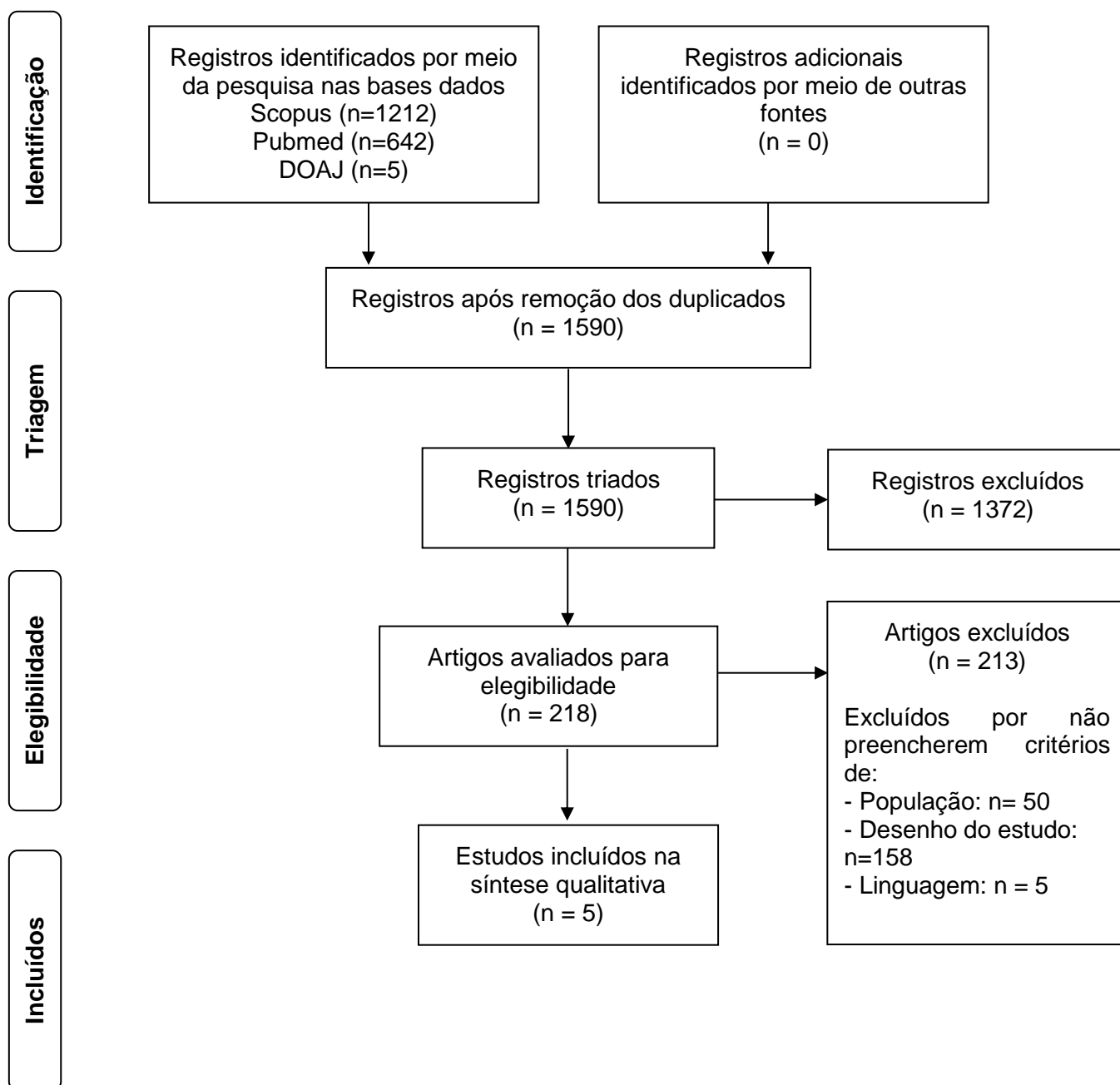
¹DOAJ Directory of Open Access Journals

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Idade (anos)	Tempo de randomização	Tratamento	Controle	*Escala	**Jadad
Biederman et al., (1993)	6-17	6 semanas	Desipramina 4-5 mg/kg	Placebo	CGI; Conners Abbreviated questionnaires; CDI	5
Diamond et al., (1999)	6-12	4 meses	Metilfenitato 0.7 mg/kg	Placebo	IOWA Conners; Telephone Interview Probe	4
Abikoff et al., (2005)	6-17	8 semanas	Metilfenitato+ Fluvoxamina 25-300 mg/dia	Metilfenitato + Placebo	SNAP-IV Parent and Teacher ADHD; PARS; CGI – Anxiety Improvement ; Junção do PARS e do CGI	3
Geller et al., (2007)	8-17	12 semanas	Atomoxetina 0.8 – 1.8 mg.kg ⁻¹ /dia	Placebo	ADHD Rating Scale-IV-Parent Version; PARS; MASC; CGI- Severity of Illness; LPS-ADHD-R	3
Adler et al., (2009)	18-65	16 semanas	Atomoxetina 40-100 mg/dia	Placebo	CAARS:Inv:SV; LSAS; CGI-Overall Severity; STAI; SAS	4

*CAARS:Inv:SV, Conners' Adult ADHD Rating Scale: Investigator-Rated: Screening Version; CDI, Children's Depression Inventory; CGI, Clinical Global Impression; LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale; LPS-ADHD-R, Life Participation Scale for ADHD-Revised; MASC, Multidimensional Anxiety Scale for Children; PARS, Pediatric Anxiety Rating Scale; SAS, Social Adjustment Scale-Self Report; SNAP-IV Parent and Teacher ADHD, Swanson, Nolan, Atkins and Pelham; STAI, State-Trait Anxiety Inventory. **Pontuação obtida para cada estudo pela Escala de Jadad: Total < 3: Qualidade fraca; total = 3: Qualidade moderada; total > 3: Qualidade elevada.

Fig. 1 Diagrama de fluxo dos estudos incluídos na revisão.



DOAJ, Directory of Open Access Journals.

Fig. 2 Gráfico do risco de viés dos estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abikoff et al., 2005	?	?	+	+	+	?	+
Adler et al., 2009	+	?	+	+	+	+	-
Biederman et al., 1993	+	+	+	+	-	?	-
Diamond et al., 1999	+	?	+	+	+	+	+
Geller et al., 2007	?	?	+	+	+	+	-

Nota: Os símbolos representam o risco de viés em cada domínio avaliado: sinal de "+" para baixo risco, "-" para alto risco e "?" para risco incerto. O domínio outros vieses representa o patrocínio pela indústria farmacêutica.

CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR - CAPÍTULO 1

**CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR 1 - ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS
LEITURA NA ÍNTEGRA**

Estudo Autor/Ano	Título	Motivo da exclusão
Silver, 1971	The neurologic learning disability syndrome	Desenho do estudo
Conners et al., 1972	Magnesium pemoline and dextroamphetamine: a controlled study in children with minimal brain dysfunction	População
Howell et al., 1972	Hyperactivity in children: types, diagnosis, drug therapy, approaches to management	Desenho do estudo
Wood et al., 1976	Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report	Desenho do estudo
Authier et al., 1977	Family practice grand rounds. Hyperactivity: a symptom, not a disease entity	Desenho do estudo
McKay, 1980	Haloperidol (Serenace) use in 'childhood dislocation anxiety'	Desenho do estudo
Cox, 1982	An indication for use of imipramine in attention deficit disorder	Desenho do estudo
Voelker, 1983	The Personality Inventory for Children and response to methylphenidate: preliminary evidence for predictive utility	Desenho do estudo
Ellison & Adler, 1984	Psychopharmacologic approaches to borderline syndromes	Desenho do estudo
Ferguson & Simeon, 1984	Evaluating drug effects on children's cognitive functioning	Desenho do estudo
Pliszka, 1989	Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD	Desenho do estudo
Ratey et al., 1991	Combination of treatments for attention deficit hyperactivity disorder in adults	Desenho do estudo
Schottenfeld, 1993	Comorbid psychiatric disorders and cocaine abuse	Desenho do estudo
Casat et al., 1994	Serial dexamethasone suppression tests (DST) in recently hospitalized children	Desenho do estudo
Dupaul et al., 1994	Response of children with ADHD to methylphenidate: Interaction with internalizing symptoms	População
Buitelaar et al., 1995	Prediction of clinical response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder	Desenho do estudo
D. Gross, 1995	Buspirone in adhd with odd	Desenho do estudo
Jerome, 1995	Neurophysiological effects of stimulants	Desenho do estudo
Werry et al., 1995	Resolved: Cardiac arrhythmias make desipramine an unacceptable choice in children	Desenho do estudo
Anônimo, 1996	Pharmacotherapy facilitates management of psychiatric disorders in children and adolescents	Desenho do estudo
Aman et al., 1996	Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD	Desenho do estudo
Buitelaar et al., 1996	Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects	População
Rudorfer 1996	Editor's note	Desenho do estudo
Wilens et al., 1996	Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder	População
Thomsen, 1998	Indications for use of serotonin-specific reuptake inhibitors in children and adolescents	Linguagem
Corkum et al., 1999	Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication	Desenho do estudo
Hanna et al., 1999	Separation anxiety in children and adolescents treated with risperidone	Desenho do estudo
King et al., 1999	Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering	Desenho do estudo

	treatment	
Vance et al., 1999	Attention deficit hyperactivity disorder: anxiety phenomena in children treated with psychostimulant medication for 6 months or more	Desenho do estudo
March et al., 2000	Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA)	Desenho do estudo
Mick et al., 2000	Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy	Desenho do estudo
Pliszka et al., 2000	A double-blind, placebo-controlled study of Adderall and methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Prince et al., 2000	A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder	População
Singer, 2000	Current issues in Tourette syndrome	Desenho do estudo
Royal Pharmaceutical Society, 2001	Pharmacogenomics: Can we predict response to antipsychotics?	Desenho do estudo
Faraone et al., 2001	Efficacy of Adderall and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A reanalysis using drug-placebo and drug-drug response curve methodology	População
Findling et al., 2001	Developmental aspects of psychostimulant treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Jensen, 2001	Introduction: ADHD comorbidity and treatment outcomes in the MTA	Desenho do estudo
Wilens et al., 2001	A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults	População
Anônimo, 2002	Altropane®: O 587	Desenho do estudo
Biederman & Spencer, 2002	Methylphenidate in treatment of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Desenho do estudo
Breuner, 2002	Complementary medicine in pediatrics: A review of acupuncture, homeopathy, massage, and chiropractic therapies	Desenho do estudo
Luk, 2002	Four pertinent issues in treatment	Desenho do estudo
Newcorn & Spencer	Question and answer forum	Desenho do estudo
Rosello et al., 2002	[The course of behaviour changes in children with attention deficit and hyperactivity after drug treatment]	Desenho do estudo
Scriabine, 2002	XIVth World Congress of Pharmacology, San Francisco, CA, USA July 7-12, 2002 new drugs for the treatment of central nervous system disorders	Desenho do estudo
Stein et al., 2002	Sleep disturbances in adolescents with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Anônimo, 2003	Asset rediscovery, a CNS treasure trove	Desenho do estudo
Baldinger & Yogman, 2003	Atomoxetine	Desenho do estudo
Benda, 2003	Alternative medicine research report- Brief citations	Desenho do estudo
Brown, 2003	The medication merry-go-round	Desenho do estudo
Kotwal et al., 2003	Questions & answers: What treatment data support topiramate in bulimia nervosa and binge eating disorder? What is the drug's safety profile? How is it used in these conditions?	Desenho do estudo
Lamberg, 2003	ADHD Often Undiagnosed in Adults: Appropriate Treatment May Benefit Work, Family, Social Life	Desenho do estudo
Ruthven & Pomerantz, 2003	Psychotherapy versus drugs in treating depression (multiple letters)	Desenho do estudo

Wagner, 2003	Introduction: The psychopharmacologic armamentarium in the pediatric population	Desenho do estudo
Alexander, 2004	New psych agents under study offer multiple benefits	Desenho do estudo
Holden, 2004	FDA Weighs Suicide Risk in Children on Antidepressants	Desenho do estudo
Mealy & Bayés, 2004	PRX-00023	Desenho do estudo
Michelson et al., 2004	Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	População
Mohammadi et al., 2004	Efficacy of theophylline compared to methylphenidate for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A pilot double-blind randomized trial	População
Perry & Perry, 2004	Neurochemistry of consciousness: Cholinergic pathologies in the human brain.	Desenho do estudo
Rovet, 2004	In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism	Desenho do estudo
Spencer et al., 2004	Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Wigal et al., 2004	A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Anônimo, 2005	Managing bipolar disorder: Misdiagnosis and quality of life	Desenho do estudo
Biederman et al., 2005	Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD	Desenho do estudo
Chacko et al., 2005	Stimulant medication effects in a summer treatment program among young children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Curry, 2005	Psychiatric Drug Discovery and Development - SRI's Third Annual Conference. 11-12 April 2005, Princeton, NJ, USA	Desenho do estudo
Golub et al., 2005	NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate	Desenho do estudo
Hechtman et al., 2005	Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses?	Desenho do estudo
Hrastinger et al., 2005	Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children?	Desenho do estudo
Kratochvil et al., 2005	Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms	População
Kwon & Herrling, 2005	List of drugs in development for neurodegenerative diseases: Update September 2005	Desenho do estudo
Lehmkuhl, 2005	[Multimodal treatment concepts in children and adolescents with attention deficit/hyperactive disorder]	Linguagem
Mackonochie & Chan, 2005	American Chemical Society - 229th National Meeting. 13-17 March 2005, San Diego, CA, USA	Desenho do estudo
Null & Feldman, 2005	The benefits of going beyond conventional therapies for ADHD	Desenho do estudo
Pelham et al., 2005	A dose-ranging study of a methylphenidate transdermal system in children with ADHD	População
Pollack et al., 2005	The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled study	População

Rappley, 2005	Attention deficit-hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Reimherr, 2005	Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine	População
Shah & Tear, 2005	Society for Neuroscience - 35th Annual Meeting. Targeting neurological receptors. 12-16 November 2005, Washington, DC, USA	Desenho do estudo
Spencer et al., 2005	A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Spencer, 2005	Mixed amphetamine salts extended release for the treatment of ADHD in adolescents: Current evidence	Desenho do estudo
Baldessarini et al., 2006	Suicidal risk in antidepressant drug trials	Desenho do estudo
Biederman et al., 2006	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	População
Brent & Birmaher, 2006	Treatment-Resistant Depression in Adolescents: Recognition and Management	Desenho do estudo
Brower, 2006	Loosening addiction's deadly grip	Desenho do estudo
Eiland & Knight, 2006	Evaluating the off-label use of medications in children	Desenho do estudo
Fineberg et al., 2006	A review of antipsychotics in the treatment of obsessive compulsive disorder	Desenho do estudo
Greenhill et al., 2006	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Kratochvil et al., 2006	Pharmacological management of preschool ADHD	Desenho do estudo
Mealy et al., 2006	Drugs under development for the treatment of psychiatric disorders	Desenho do estudo
Rappaport et al., 2006	From zero to a hundred in a split second: understanding aggression in an eight-year-old child	Desenho do estudo
Rothenberger, 2006	Learning at school and in real-life: Providing an optimal setting for children	Desenho do estudo
Weisler et al., 2006	Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial	População
Weiss & Hechtman, 2006	A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults	População
Anônimo, 2007	The pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adolescents is effective and relatively safe	Desenho do estudo
Adler et al., 2007	Managing ADHD in children, adolescents, and adults with comorbid anxiety in primary care	Desenho do estudo
Adler et al., 2007	Managing ADHD in children, adolescents, and adults with comorbid anxiety	Desenho do estudo
Biederman et al., 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
Chutko et al., 2007	[The use of atarax in the treatment of attention deficit syndrome with hyperactivity and anxiety]	Linguagem
Daniel, 2007	Care of the mentally ill in prisons: Challenges and solutions	Desenho do estudo
Goez et al., 2007	Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional	Desenho do estudo

	defiant disorder	
Hollander, 2007	The ventral striatum, hypersociability, and sleepwalking at year's end	Desenho do estudo
Koran et al., 2007	Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder work group on obsessive-compulsive disorder	Desenho do estudo
Krisanaprakornkit et al., 2007	Meditation therapies for attention deficit /hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Newstadt, 2007	ADHD and anxiety	Desenho do estudo
Singh et al., 2007	Medical management of pediatric mood disorders	Desenho do estudo
Tamminga et al., 2007	2007 In review	Desenho do estudo
Anônimo, 2008	ADHD and comorbid disorders in adults	Desenho do estudo
Adler et al., 2008	Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Amiri et al., 2008	Modafinil as a treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents: A double blind, randomized clinical trial	População
Armstrong, 2008	AAP releases guidelines on management of autism spectrum disorders	Desenho do estudo
Daviss et al., 2008	Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis	População
Hébert, 2008	What's new in nicotine & tobacco research?	Desenho do estudo
Hollander, 2008	Rare metabolic syndromes, a vascular hypotheses of alzheimer's disease, and drug developments for attention and trauma	Desenho do estudo
Ivanov & Charney, 2008	Treating pediatric patients with antipsychotic drugs: Balancing benefits and safety	Desenho do estudo
Jones et al., 2008	Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy	Desenho do estudo
Lerner & Wigal, 2008	Long-term safety of stimulant medications used to treat children with ADHD	Desenho do estudo
Medori et al., 2008	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	População
Nicol, 2008	Treating comorbid anxiety and aggression in children	Desenho do estudo
Spencer, 2008	Treatment of adult adhd and comorbid depression	Desenho do estudo
Spencer et al., 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	População
Williams et al., 2008	Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects	Desenho do estudo
Adler et al., 2009	Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study	População
Arabgol et al., 2009	Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder	População
Birkett, 2009	Behavioral therapy, sertraline, or both in childhood anxiety	Desenho do estudo
Castells et al., 2009	Amfetamines for attention deficit / hyperactivity	Desenho do estudo

	disorder in adults	
Childress et al., 2009	Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules administered once daily to children with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Chutko et al., 2009	[Adaptol in the treatment of ADHD]	Linguagem
Janicak & Dowd, 2009	Treatment-resistant depression: An update on diagnosis and management	Desenho do estudo
Kahbazi et al., 2009	A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder	População
Kramp & Herrling, 2009	List of drugs in development for neurodegenerative diseases: Update June 2009	Desenho do estudo
Macauley & Al-Shamahi, 2009	Society for Neuroscience - 38th Annual Meeting - Data for therapeutics for CNS diseases and disorders	Desenho do estudo
Parsonson, 2009	Using psychoactive medication to intervene in children's behaviour: an evidence-based practice?	Desenho do estudo
Rockhill & Althoff, 2009	In This Issue/Abstract Thinking: Personalized Medicine And Pharmacogenomics in Child Psychiatry	Desenho do estudo
Rostain, 2009	Lisdexamfetamine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults	População
Sinn et al., 2009	Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents	Desenho do estudo
Sonuga-Barke et al., 2009	Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control	Desenho do estudo
Spencer, 2009	Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder: Advances in research and treatment	Desenho do estudo
Tomillero & Moral, 2009	Gateways to clinical trials	Desenho do estudo
Wagner, 2009	Life events, medical comorbidity, and somatic symptoms in pediatric mood disorders	Desenho do estudo
Walkup et al., 2009	The authors reply	Desenho do estudo
Young, 2009	Dopamine D 1 and D 2 receptor family contributions to modafinil-induced wakefulness	Desenho do estudo
Biederman et al., 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
Blouin et al., 2010	Predicting response of ADHD symptoms to methylphenidate treatment based on comorbid anxiety	Desenho do estudo
Goodman, 2010	Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Günther et al., 2010	Sex differences in attentional performance and their modulation by methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Desenho do estudo
Kledzik & Dunn, 2010	Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with medical comorbidities	Desenho do estudo
Langberg et al., 2010	Parent-reported homework problems in the MTA study: Evidence for sustained improvement with behavioral treatment	Desenho do estudo
Lasser et al., 2010	Comparative efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and mixed	Desenho do estudo

	amphetamine salts extended release in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	
Mohammadi et al., 2010	Amantadine versus methylphenidate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind trial	População
Patel et al., 2010	Developmental disabilities across the lifespan	Desenho do estudo
Riahi et al., 2010	Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial	População
Rockhill, 2010	In This Issue/Abstract Thinking: Persistence of Symptoms in Child Psychiatry	Desenho do estudo
Rosler et al., 2010	Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD	População
Sassi, 2010	Attention-deficit hyperactivity disorder and gender	Desenho do estudo
Ter-Stepanian et al., 2010	Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders	Desenho do estudo
Berlin et al., 2011	Histamine H3 receptor as a drug discovery target	Desenho do estudo
Emilsson et al., 2011	Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent Symptoms: A randomized controlled trial	Desenho do estudo
Emslie et al., 2011	Predictors of treatment response in adolescent depression	Desenho do estudo
Kloos & Robb, 2011	Bipolar disorder in children and adolescents	Desenho do estudo
Kratochvil et al., 2011	A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD	População
Liu, 2011	Is electro-acupuncture, in combination with behaviour therapy, effective in preschool children with attention deficit hyperactivity disorder?	Desenho do estudo
Plattner & Dantz, 2011	Tricyclic antidepressants: An underutilized treatment? Part II	Desenho do estudo
Young et al., 2011	Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População
Amiri et al., 2012	Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder	População
Biederman et al., 2012	Is response to OROS-methylphenidate treatment moderated by treatment with antidepressants or psychiatric comorbidity? A secondary analysis from a large randomized double blind study of adults with ADHD	População
Danovitch & Gorelick, 2012	State of the Art Treatments for Cannabis Dependence	Desenho do estudo
Emslie, 2012	Are adults just big children?	Desenho do estudo
Franzen et al., 2012	Psychostimulants for older adults	Desenho do estudo
Ginsberg & Lindefors, 2012	Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: Randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension	População
Hulvershorn et al., 2012	Psychopharmacology of nonepisodic irritability, aggression, and mood swings in children and adolescents: Part II: Antipsychotics, antimanic agents, and alpha agonists	Desenho do estudo
Jafarinia et al., 2012	Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized double-blind study	População
Lanphear, 2012	Attention-deficit/hyperactivity disorder: A	Desenho do estudo

	preventable epidemic?	
Mattingly et al., 2012	Attention deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom response in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate	Desenho do estudo
Zavadenko & Solomasova, 2012	[Attention deficit hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorders: pharmacotherapy options]	Linguagem
Anam & Coffey, 2013	Exacerbation of obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder, and chronic motor tics during treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: medication management in an older adolescent	Desenho do estudo
Carroll, 2013	Suicide risk and efficacy of antidepressant drugs	Desenho do estudo
Casas et al., 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
Chutko et al., 2013	[Attention deficit syndrome in adults: clinical, psychophysiological features and treatment]	Desenho do estudo
Durell et al., 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
Ogrim et al., 2013	Predicting acute side effects of stimulant medication in pediatric attention deficit/hyperactivity disorder: data from quantitative electroencephalography, event-related potentials, and a continuous-performance test	Desenho do estudo
Schmidt & Schimmelmann, 2013	Evidence-based psychotherapy in children and adolescents: Advances, methodological and conceptual limitations, and perspectives	Desenho do estudo
Spielmans et al., 2013	Inappropriate data and measures lead to questionable conclusions	Desenho do estudo
Vitiello & Grabb, 2013	The development of targeted neurobiological therapies in child and adolescent psychiatry	Desenho do estudo
2014	Methylphenidate for ADHD in adults	Desenho do estudo
Bilodeau et al., 2014	Duloxetine in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled pilot study	População
Bloch, 2014	Meta-analysis and moderator analysis: Can the field develop further?	Desenho do estudo
Brandt, 2014	My personal history with Epilepsy & Behavior	Desenho do estudo
Golubchik et al., 2014	The beneficial effect of methylphenidate in ADHD with comorbid separation anxiety	Desenho do estudo
Golubchik et al., 2014	Methylphenidate treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid social phobia	Desenho do estudo
Hamedi et al., 2014	Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind study	População
Hervas et al., 2014	Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled, Phase III trial	População
Lin et al., 2014	A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder	População
Liu et al., 2014	Psychotropic drug utilization in children with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety	Desenho do estudo

Nordentoft & Laursen, 2014	Was risk of suicide underestimated?	Desenho do estudo
Northrup, 2014	The mTOR inhibitor revolution rolls on	Desenho do estudo
Perrin & Jotwani, 2014	Addressing the unique issues of student athletes with ADHD	Desenho do estudo
Savoy, 2014	Autism: 5 Misconceptions that can complicate care	Desenho do estudo
Simkin & Popper, 2014	Preface	Desenho do estudo
Weisler et al., 2014	Analysis of individual items on the attention deficit/hyperactivity disorder symptom rating scale in children and adults: The effects of age and sex in pivotal trials of lisdexamfetamine dimesylate	População
Camporeale et al., 2015	Safety and tolerability of atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: An integrated analysis of 15 clinical trials	Desenho do estudo
Friedland & Walkup, 2015	Meta-Assurance: No Tic Exacerbation Caused by Stimulants	Desenho do estudo
Halldorsdottir et al., 2015	Treatment Outcomes in Anxious Youth with and without Comorbid ADHD in the CAMS	Desenho do estudo
Halperin, 2015	Joggin' for Your Noggin: The Role of Physical Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Desenho do estudo
Kocher & Adams, 2015	Immediate-release methylphenidate for the treatment of ADHD in adults	Desenho do estudo
Paula et al., 2015	Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions	Desenho do estudo
Ponchio et al., 2015	Repeated methylphenidate administration during lactation reduces maternal behavior, induces maternal tolerance, and increases anxiety-like behavior in pups in adulthood	População
Post, 2015	Relative absence of studies in bipolar depression	Desenho do estudo
Rucklidge et al., 2015	What if nutrients could treat mental illness?	Desenho do estudo
Davidson & Molina-Holgado, 2016	Drugs of abuse - its not all bad news	Desenho do estudo
Kendall et al., 2016	Mediators of Change in the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Treatment Study	Desenho do estudo

**CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
METODOLÓGICA PELA ESCALA DE JADAD DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

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
Biederman et al., 1993	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Elevada
Diamond, et al., 1999	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	4	Elevada
Abikoff et al., 2005	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Geller et al., 2007	Sim	NR	Sim	NR	Sim	3	Moderada
Adler et al., 2009	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.

5 CONCLUSÕES GERAIS

Devido ao pequeno número de ensaios clínicos incluídos e à heterogeneidade entre eles, não foi possível combinar resultados individuais para obtenção de meta-análises. Dois estudos avaliaram a atomoxetina, porém em populações com idades diferentes (adulta e pediátrica); Dois avaliaram o metilfenidato, entretanto, em um o estimulante foi associado à fluvoxamina e, por fim, apenas um trabalho analisou a desipramina. Além da variedade de medicamentos, a disparidade na faixa etária e as medidas de desfecho, principalmente para eficácia, prejudicaram a geração de evidências por meio de sínteses quantitativas.

Os resultados obtidos por meio dessa revisão sistemática apontam para a necessidade de novos ensaios clínicos maiores e de boa qualidade metodológica que incluam pacientes portadores tanto do TDAH como do TA. Embora a coocorrência de ambos os transtornos seja relativamente comum e venha sendo encontrada em taxas que variam entre 18 a 47,1% (KESSLER *et al.*, 2006; SCHATZ; ROSTAIN, 2006; LARSON *et al.*, 2011; HALLDORSOTTIR *et al.*, 2015; CLEMOW *et al.*, 2017), verifica-se que muitos estudos de TDAH excluem pacientes portadores do TA (GOTO *et al.*, 2017; PLISZKA *et al.*, 2017), o que dificulta o encontro de evidências relacionadas a essa população.

Em conclusão, foram identificados benefícios mais expressivos da atomoxetina no tratamento do TDAH com TA, tanto por ter sido estudada em dois ensaios clínicos, os quais juntos abrangeram faixa etária maior, quanto por escalas mais específicas de avaliação para ambos os transtornos terem sido utilizadas. Entretanto, não é possível afirmar que a atomoxetina é superior às demais opções farmacológicas e apenas estudos maiores poderão responder a essa questão.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática encontrou poucos ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e com *design* paralelo disponíveis na literatura sobre as opções farmacológicas utilizadas no tratamento do TDAH com TA. Porém, nenhum estudo foi selecionado a partir da busca manual, revelando que as estratégias de busca utilizadas foram eficientes na recuperação dos artigos. Uma justificativa para a pequena quantidade de estudos pode estar relacionada ao fato de que a grande maioria dos ensaios clínicos exclui pacientes com condições coexistentes, como o TA (SNIRCOVA *et al.*, 2012; GOTO *et al.*, 2017; PLISZKA *et al.*, 2017).

Lacunas ainda existem sobre as opções de tratamento mais adequadas para o TDAH com TA. Diante desse contexto, destaca-se a importância da realização de ensaios clínicos prospectivos maiores com pacientes portadores de ambos os transtornos que avaliem a eficácia das medicações disponíveis, bem como seu perfil de segurança e tolerabilidade, tanto na população adulta como na pediátrica. Além disso, é imprescindível utilizar escalas específicas para cada transtorno para uma avaliação mais eficiente da melhora dos sintomas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Revisão bibliográfica

ABIKOFF, H.; MCGOUGH, J.; VITIELLO, B.; MCCRACKEN, J.; DAVIES, M.; WALKUP, J.; RIDDLE, M.; OATIS, M.; GREENHILL, L.; SKROBALA, A.; MARCH, J.; GAMMON, P.; ROBINSON, J.; LAZELL, R.; MCMAHON, D. J.; RITZ, L.; RUPP ADHD/ANXIETY STUDY GROUP. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 44, n. 5, p. 418-427, 2005.

ADLER, L. A.; LIEBOWITZ, M.; KRONENBERGER, W.; QIAO, M.; RUBIN, R.; HOLLANDBECK, M.; DELDAR, A.; SCHUH, K.; DURELL, T. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. **Depression and anxiety**, v. 26, n. 3, p. 212-221, 2009.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th.ed. Washington: **American Psychiatric Association**, 2013.

ANTSHEL, K. M. Psychosocial interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: update. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 24, n. 1, p. 79-97, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC Nº 192, de 11 de dezembro de 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3820236/RDC_192_2017_.pdf/314e5b05-e38e-4556-a4d7-a7070836a50a> Acesso em: 22 mar. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO (ABDA). Disponível em: <<http://www.tdah.org.br>> Acesso em: 22 Mar. 2018.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Medicina Baseada em Evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da imagem**, v. 20, n. 01, 1998.

BAENA, C. P. Revisão sistemática e metanálise: padrão ouro de evidência?. **Revista Médica da UFPR**, v. 1, n. 2, p. 70-73, 2014.

BEDARD, A. C.; TANNOCK, R. Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 11, n. 5, p. 546-557, 2008.

BERNARDO, W. M. A. A Revisão sistemática na prática clínica baseada em evidência. **Femina**, v. 36, n. 6, p. 335-344, 2008.

BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V.; KEENAN, K.; BENJAMIN, J.; KRIFCHER, B.; MOORE, C.; SPRICH-BUCKMINSTER, S.; UGAGLIA, K.; JELLINEK, M. S.; STEINGARD, R.; SPENCER, T.; NORMAN, D.; KOLODNY, R.; KRAUS, I.; PERRIN, J.; KELLER, M. B.; TSUANG, M. T. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. **Archives of general psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 728-738, 1992.

BIRMAHER, B.; EHMANN, M.; AXELSON, D. A.; GOLDSTEIN, B. I.; MONK, K.; KALAS, C.; KUPFER, D.; GILL, M. K.; LEIBENLUFT, E.; BRIDGE, J.; GUYER, A.; EGGER, H. L.; BRENT, D. A. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children—a preliminary psychometric study. **Journal of psychiatric research**, v. 43, n. 7, p. 680-686, 2009.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. v. viii, n. 23, 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+%28BRATS%29+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187>> Acesso em 26 Mar 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf> Acesso em 26 Mar 2018.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

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**, v. 30, n. 5, p. 444-458, 2016.

BUSHE, C. J.; SAVILL, N. C. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009–2011: focus on clinical efficacy and safety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 3, p. 204-211, 2014.

CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON; CADDRA, 2011. Disponível em: <<http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>> Acesso em: 26 Mar 2018.

CHAN, E.; FOGLER, J. M.; HAMMERNESS, P. G. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. **Jama**, v. 315, n. 18, p. 1997-2008, 2016.

CLEMOW, D. B.; BUSHE, C.; MANCINI, M.; OSSIPOV, M. H.; UPADHYAYA, H. A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 13, p. 357, 2017.

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.

COOK, D. J.; GUYATT, G. H.; LAUPACIS, A.; SACKETT, D. L.; GOLDBERG, R. J. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. **Chest**, v. 108, n. 4, p. 227S-230S, 1995.

CORTESE, S.; KELLY, C.; CHABERNAUD, C.; PROAL, E.; DI MARTINO, A.; MILHAM, M. P.; CASTELLANOS, F. X. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 10, p. 1038-1055, 2012.

CRASKE, M. G.; STEIN, M. B.; ELEY, T. C.; MILAD, M. R.; HOLMES, A.; RAPEE, R. M.; WITTCHEN, H. Anxiety disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 17024, p.1-18, 2017.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

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.

DE OLIVEIRA, D. A. L. Práticas Clínicas Baseadas em Evidências. Módulo pedagógico. UNASUS/UNIFESP, 2010.

DE OLIVEIRA, D. C.; DE SOUSA, P. G.; SANCHES, A. C. C. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM ADULTOS. **SABIOS-REVISTA DE SAÚDE E BIOLOGIA**, V. 11, N. 3, P. 59-75, 2017.

FARACH, F. J.; PRUITT, L. D.; JUN, J. J.; JERUD, A. B.; ZOELLNER, L. A.; ROY-BYRNE, P. P. Pharmacological treatment of anxiety disorders: Current treatments and future directions. **Journal of anxiety disorders**, v. 26, n. 8, p. 833-843, 2012.

FRICK, G.; YAN, B.; ADLER, L. A. Triple-bead mixed amphetamine salts (SHP465) in adults with ADHD: Results of a phase 3, double-blind, randomized, forced-dose trial. **Journal of Attention Disorders**, p. 1087054717696771, 2017.

FROELICH, T. E.; ANIXT, J. S.; LOE, I. M.; CHIRDKIATGUMCHAI, V.; KUAN, L.; GILMAN, R. C. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Current psychiatry reports**, v. 13, n. 5, p. 333-344, 2011.

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

GABRIEL, A.; VIOLATO, C. Adjunctive atomoxetine to SSRIs or SNRIs in the treatment of adult ADHD patients with comorbid partially responsive generalized anxiety (GA): an open-label study. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 3, n. 4, p. 319-326, 2011.

GALLO, E. F.; POSNER, J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. **The lancet Psychiatry**, v. 3, n. 6, p. 555-567, 2016.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

GARCIA, S. P.; GUIMARÃES, J.; ZAMPIERI, J. F.; MARTINEZ, A. L.; POLANCZYK, G.; ROHDE, L. A. Response to methylphenidate in children and adolescents with ADHD: does comorbid anxiety disorders matters?. **Journal of neural transmission**, v. 116, n. 5, p. 631-636, 2009.

GELLER, D.; DONNELLY, C.; LOPEZ, F.; RUBIN, R.; NEWCORN, J.; SUTTON, V.; BAKKEN, R.; PACZKOWSKI, M.; KELSEY, D.; SUMNER, C. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety

disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 9, p. 1119-1127, 2007.

GOTO, T.; HIRATA, Y.; TAKITA, Y.; TRZEPACZ, P. T.; ALLEN, A. J.; SONG, D. H.; GAU, S. S. F.; 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**, v. 21, n. 2, p. 100-109, 2017.

GRAEFF, R. L.; VAZ, C. E. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **Psicologia USP**, v. 19, n. 3, 2008.

HALLDORSOTTIR, T.; OLLENDICK, T. H.; GINSBURG, G.; SHERRILL, J.; KENDALL, P. C.; WALKUP, J.; SAKOLSKY, D. J.; PIACENTINI, J. Treatment outcomes in anxious youth with and without comorbid ADHD in the CAMS. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 44, n. 6, p. 985-991, 2015.

HAWI, Z.; CUMMINS, T. D. R.; TONG, J.; JOHNSON, B.; LAU, R.; SAMARRAI, W.; BELLGROVE, M. A. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 289-297, 2015.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0. The Cochrane Collaboration, Oxford, England, 2011. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org/>>. Acesso em: 26 Mar 2018.

HOFMANN, S. G.; ASNAANI, A.; VONK, I. J.; SAWYER, A. T.; FANG, A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. **Cognitive therapy and research**, v. 36, n. 5, p. 427-440, 2012.

HUSS, M.; GINSBERG, Y.; TVEDTEN, T.; ARNGRIM, T.; PHILIPSEN, A.; CARTER, K.; CHEN, C. W.; KUMAR, V. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Advances in therapy**, v. 31, n. 1, p. 44-65, 2014.

HUTCHISON, S. L.; GHUMAN, J. K.; GHUMAN, H. S.; KARPOV, I.; SCHUSTER, J. M. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 6, n. 5, p. 317-334, 2016.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J. M.; 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.

HOWICK, J.; CHALMERS, I.; GLASZIOU, P.; GREENHALGH, T.; HENEGHAN, C.; LIBERATI, A.; MOSCHETTI, I.; PHILLIPS, B.; THORNTON, H. The 2011 Oxford CEBM evidence levels of evidence (Introductory document), 2011. Disponível em: <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>> acesso em: 26 Mar 2017.

JAMES, A. C.; JAMES, G.; COWDREY, F. A.; SOLER, A.; CHOKE, A. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 6, 2013.

KACZKURKIN, A. N.; FOA, E. B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 337-346, 2015.

KESSLER, R. C.; ADLER, L.; BARKLEY, R.; BIEDERMAN, J.; CONNERS, C. K.; DEMLER, O.; FARAONE, S. V.; GREENHILL, L. L.; HOWES, M. J.; SECNIK, K.; SPENCER, T.; USTUN, T. B.; WALTERS, E. E.; ZASLAVSKY, A. M. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. **American Journal of psychiatry**, v. 163, n. 4, p. 716-723, 2006.

KOYUNCU, A.; ÇELEBI, F.; ERTEKIN, E.; KÖK, B. E.; TÜKEL, R. Extended-release methylphenidate monotherapy in patients with comorbid social anxiety disorder and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective case series. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, p. 2045125317714193, 2017.

LARSON, K.; RUSS, S. A.; KAHN, R. S.; HALFON, N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. **Pediatrics**, v. 127, n. 3, p. 462-470, 2011.

LILLY. Produtos. Disponível em: <<https://www.lilly.com.br/Produtos>> acesso em: 22 Mar. 2018.

LIU, X.; KUBILIS, P.; XU, D.; BUSSING, R.; WINTERSTEIN, A. G. Psychotropic drug utilization in children with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety. **Journal of anxiety disorders**, v. 28, n. 6, p. 530-536, 2014.

LUIZÃO, A. M.; SCICCHITANO, R. M. J. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um recorte da produção científica recente. **Revista Psicopedagogia**, v. 31, n. 96, p. 289-297, 2014.

MAIA, C. R. M.; CORTESE, S.; CAYE, A.; DEAKIN, T. K.; POLANCZYK, G. V.; POLANCZYK, C. A.; ROHDE, L. A. P. Long-term efficacy of methylphenidate immediate-release for the treatment of childhood ADHD: a systematic review and meta-analysis. **Journal of attention disorders**, v. 21, n. 1, p. 3-13, 2017.

MAYO-WILSON, E.; DIAS, S.; MAVRANEZOULI, I.; KEW, K.; CLARK, D. M.; ADES, A. E.; PILLING, S. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 1, n. 5, p. 368-376, 2014.

MAO, A. R.; FINDLING, R. L. Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. **Postgraduate medicine**, v. 126, n. 5, p. 42-51, 2014.

MARCH, J. S.; SWANSON, J. M.; ARNOLD, L. E.; HOZA, B.; CONNERS, C. K.; HINSHAW, S. P.; HINSHAW, S. P.; HECHTMAN, L.; KRAEMER, H. C.; GREENHILL, L. L.; ABIKOFF, H. B.; ELLIOTT, L. G.; JENSEN, P. S.; NEWCORN, J. H.; VITIELLO, B.; SEVERE, J.; WELLS, K. C.; PELHAM, W. E. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). **Journal of abnormal child psychology**, v. 28, n. 6, p. 527-541, 2000.

MARCON, G. T. G.; SARDAGNA, H. V.; SCHUSSLER, D. O questionário SNAP-IV como auxiliar psicopedagógico no diagnóstico preliminar do Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **Construção psicopedagógica**, v. 24, n. 25, p. 99-118, 2016.

MATTOS, P.; SEGENREICH, D.; SABOYA, E.; LOUZÃ, M.; DIAS, G.; ROMANO, M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, n. 4, p.188-194, 2006.

MCCABE, S. E.; VELIZ, P.; BOYD, C. J. Early exposure to stimulant medications and substance-related problems: The role of medical and nonmedical contexts. **Drug and alcohol dependence**, v. 163, p. 55-63, 2016.

MCGOUGH, J. J. Treatment Controversies in Adult ADHD. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 10, p. 960-966, 2016.

MCGOUGH, J. J.; SMALLEY, S. L.; MCCracken, J. T.; YANG, M.; DEL'HOMME, M.; LYNN D. E.; LOO, S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit

hyperactivity disorder: findings from multiplex families. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 9, p. 1621-1627, 2005.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; THE PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. The PRISMA Group. **PLoS Med**, v.6, n.7; p. e1000097, 2009.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A., PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A.; PRISMA-P GROUP. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

MOSHE, K.; KARNI, A; TIROSH, E. Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind placebo-drug trial. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 4, n. 3, p. 153-158, 2012.

NAJIB, J.; WIMER, D.; ZENG, J.; LAM, K. W.; ROMANYAK, N.; MORGAN, E. P.; THADAVILA, A. Review of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of central nervous system disease**, v. 9, p. 1179573517728090, 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Clinical Guideline 72. Issued September 2008, last modified February 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-975625063621>> Acesso em: 26 Mar 2018.

NAGUY, A. Stimulants Use in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Kids—Triumph or Tribulation?. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 136, 2016.

NETWORK, S. I. G. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. **SIGN**, Edinburgh, 2009.

OLLAIK, L. G.; ZILLER, H. M. Concepções de validade em pesquisas qualitativas. **Educação e Pesquisa**, v. 38, n. 1, p. 229-241, 2012.

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: 26 Mar 2018.

PAULA, C. S.; COUTINHO, E. S.; MARI, J. J.; ROHDE, L. A.; MIGUEL, E. C.; BORDIN, I. A. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 37, n. 2, p. 178-179, 2015.

PELHAM, W.; HOZA, B. Intensive treatment: a summer treatment program for children with ADHD. In: Hibbs E, Jensen EH, editors. Psychosocial treatments for child and adolescent disorders: empirically based strategies for clinical practice. New York: APA Press, p. 311-40, 1996.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 369-371, 2014.

PERRIN, S.; LAST, C. G. Relationship between ADHD and anxiety in boys: results from a family study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 35, n. 8, p. 988-996, 1996.

PLISZKA, S. R. ADHD and Comorbid Anxiety Disorders. **Advances in ADHD**, v. 1, n. 4, p.106-10, 2007. Disponível em:
< http://www.cecentral.com/assets/387/MEN06200-04_1.pdf > Acesso em: 26 Mar 2018.

PLISZKA, S. R. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 197-203, 1992.

PLISZKA, S. R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 882-887, 1989.

PLISZKA, S. R.; WILENS, T. E.; BOSTROM, S.; ARNOLD, V. K.; MARRAFFINO, A.; CUTLER, A. J.; LÓPEZ, F. A.; DESOUSA, N. J.; SALLEE, F. R.; INCLEDON, B.; NEWCORN, J. H.; ON BEHALF OF THE HLD200-108 STUDY GROUP. Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, 2017.

PLISZKA, S. R.; CRISMON, M. L.; HUGHES, C. W.; CORNERS, C. K.; EMSLIE, G. J.; JENSEN, P. S.; MCCRACKEN, J. T.; SWANSON, J. M.; LOPEZ, M.; TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON PHARMACOTHERAPY OF CHILDHOOD ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER. The Texas Children's

Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 45, n. 6, p. 642-657, 2006.

POLANCZYK, G.; LARANJEIRA, R.; ZALESKI, M.; PINSKY, I.; CAETANO, R.; ROHDE, L. A. ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. **International journal of methods in psychiatric research**, v. 19, n. 3, p. 177-184, 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.

POSNER, J.; KASS, E.; HULVERSHORN, L. Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. **Current psychiatry reports**, v. 16, n. 10, p. 478, 2014.

PUNJA, S.; SHAMSEER, L.; HARTLING, L.; URICHUK, L.; VANDERMEER, B.; NIKLES, J.; VOHRA, S. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. **The Cochrane Library**, v. 2, n. CD009996, 2016.

RAVINDRAN, L. N.; KIM, D. S.; LETAMENDI, A. M.; STEIN, M. B. A randomized controlled trial of atomoxetine in generalized social anxiety disorder. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 29, n. 6, p. 561-564, 2009.

RAVINDRAN, L. N.; STEIN, M. B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 7, p. 839-854, 2010.

SCHATZ, D. B.; ROSTAIN, A. L. ADHD with comorbid anxiety a review of the current literature. **Journal of Attention disorders**, v. 10, n. 2, p. 141-149, 2006.

SEIXAS, M.; WEISS, M.; MÜLLER, U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 26, n. 6, p.753-765, 2012.

SHANG, C. Y.; PAN, Y. L.; LIN, H. Y.; HUANG, L. W.; GAU, S. S. F. An open-label, randomized trial of methylphenidate and atomoxetine treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 25, n. 7, p. 566-573, 2015.

SIMON, V.; CZOBOR, P.; BALINT, S.; MESZAROS, A.; BITTER, I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 194, n. 3, p. 204-211, 2009.

SNIRCOVA, E.; KULHAN, T.; NOSALOVA, G.; ONDREJKA, I. Atomoxetine in the treatment of the most common comorbid disorders of attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder and anxiety disorders. **Acta Medica Martiniana**, v. 12, n. 3, p. 28-38, 2012.

SOBANSKI, E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 256, p. i26-i31, 2006.

STERNE, J. A. C.; BRADBURN, M. J.; EGGER, M. Meta-Analysis in Stata™. **Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context, Second Edition**, p. 347-369, 2008.

SUBCOMMITTEE ON ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER; STEERING COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT AND MANAGEMENT; WOLRAICH, M.; BROWN, L.; BROWN, R.T.; DUPAUL, G.; EARLS, M.; FELDMAN, H. M.; GANIATS, T. G.; KAPLANEK, B.; MEYER, B.; PERRIN, J.; PIERCE, K.; REIFF, M.; STEIN, M. T.; VISSER, S. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v. 128, n. 5, p.1007-1022, 2011.

SUGRUE, D.; BOGNER, R.; EHRER, M. J. Methylphenidate and dexamethylphenidate formulations for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 71, n. 14, p. 1163-1170, 2014.

TANNOCK, R.; ICKOWICZ, A.; SCHACHAR, R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 34, n. 7, p. 886-896, 1995.

TER-STEPANIAN, M.; GRIZENKO, N.; ZAPPITELLI, M.; JOOBER, R. Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 305-312, 2010.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v.387, n.10024, p. 1240-50, 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, p. e994-e1001, 2015.

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.

VIRTUOSO, S. Avaliação do tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade e de dados de prescrição. 2016. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.

WAGNER, K. D. Generalized anxiety disorder in children and adolescents. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 24, n. 1, p. 139-153, 2001.

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.

XIA, W.; SHEN, L.; ZHANG, J.; Comorbid anxiety and depression in school-aged children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and self-reported symptoms of ADHD, anxiety, and depression among parents of school-aged children with and without ADHD. **Shanghai archives of psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 356-367, 2015.

ZALSMAN, G.; SHILTON, T. Adult ADHD: A new disease?. **International journal of psychiatry in clinical practice**, v. 20, n. 2, p. 70-76, 2016.

7.2 Capítulo 1

Abikoff H, McGough J, Vitiello B, McCracken J, Davies M, Walkup J, *et al.* (2005). Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44**:418-427.

Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, *et al.* (2009). Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* **26**:212-221.

American Psychiatry Association - (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th.ed. Washington: *American Psychiatric Association*.

Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Keenan K, Faraone S (1993). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **32**:199-204

Bushe CJ, Savill NC (2014). Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009–2011: focus on clinical efficacy and safety. *J Psychopharmacol* **28**:204-211.

Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON; CADDRA, 2011.

Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, *et al.* (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. *World J Biol Psychiatry* **14**:268-281.

Chierrito de Oliveira D, Guerrero de Sousa P, Borges dos Reis C, Tonin FS, Maria Steimbach L, Virtuoso S, *et al.* (2017). Safety of Treatments for ADHD in Adults: Pairwise and Network Meta-Analyses. *J Atten Disord*, 1087054717696773.

Clemow DB, Bushe C, Mancini M, Ossipov MH, Upadhyaya H (2017). A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatr Dis Treat* **13**:357.

Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH (2015). Meta-analysis: reduced risk of anxiety with psychostimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **25**:611-617.

De Carvalho AP, Silva V, Grande AJ (2013). Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*, **18**:38-44.

Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ (1999). Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **38**:402-409.

Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE, *et al.* (2013). Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* **33**:45-54.

Garg J, Arun P, Chavan BS (2014). Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr* **51**:50-554.

Gargon E, Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M (2014). The COMET Initiative database: progress and activities from 2011 to 2013. *Trials* **15**: 279.

Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. (2007). Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **46**:1119-1127.

Ghanizadeh A (2013). A systematic review of the efficacy and safety of desipramine for treating ADHD. *Curr Drug Saf* **8**:169-174.

Halldorsdottir T, Ollendick TH, Ginsburg G, Sherrill J, Kendall PC, Walkup J, et al. (2015). Treatment outcomes in anxious youth with and without comorbid ADHD in the CAMS. *J Clin Child Adolesc Psychol* **44**:985-991.

Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W, et al. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* **20**:289-297.

Higgins JP, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 updated March 2011. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>. [Accessed 10 Julho 2017].

Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A (2012). The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognit Ther Res* **36**: 427-440.

Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I, Schuster JM (2016). Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* **6**:317-334.

Kasi PM, Mounzer R, Gleeson GH (2011). Cardiovascular side effects of atomoxetine and its interactions with inhibitors of the cytochrome p450 system. *Case reports in medicine*: **2011**.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, *et al.* (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* **163**:716-723.

Koyuncu A, Çelebi F, Ertekin E, Kök BE, Tükel R (2017). Extended-release methylphenidate monotherapy in patients with comorbid social anxiety disorder and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective case series. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2045125317714193.

Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N (2011). Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* **127**:462-470.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, *et al.* (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* **6**:e1000100.

Liu X, Kubilis P, Xu D, Bussing R, Winterstein AG (2014). Psychotropic drug utilization in children with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety. *J Anxiety Disord* **28**:530-536.

Mao AR, FINDLING RL (2014). Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med* **126**:42-51.

McGough JJ (2016). Treatment Controversies in Adult ADHD. *Am J Psychiatry* **173**:960-966.

McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, Loo S (2005). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* **162**:1621-1627.

Naguy A (2016). Stimulants Use in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Kids–Triumph or Tribulation?. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* **25**:136.

Goto T, Hirata Y, Takita Y, Trzepacz PT, Allen AJ, Song DH, *et al.* (2017). 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* **21**:1100-109.

Pliszka SR, Wilens TE, Bostrom S, Arnold VK, Marraffino A, Cutler AJ, *et al.* (2017). Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **27**: 1-9.

Posner J, Kass E, Hulvershorn L (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Curr Psychiatry Rep* **16**:478.

Rajesh AS, Bates G, Wright JGC (2006). Atomoxetine-induced electrocardiogram changes. *Arch Dis Child* **91**:1023-1024.

Riahi F, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Alaghband-Rad J (2010). Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol* **25**:570-576.

Schatz DB, Rostain AL (2006). ADHD with comorbid anxiety a review of the current literature. *J Atten Disord* **10**:141-149.

Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* **8**:18.

Seixas M, Weiss M, Müller U (2012). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* **26**:753-765.

Schwartz S, Correll CU (2014). Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **53**:174-187.

Sobanski E (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **256**:i26-i31.

Sugrue D, Bogner R, Ehrer MJ (2014). Methylphenidate and dexamethylphenidate formulations for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health Syst Pharm* **71**:1163-1170.

Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE (2012). An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus buspirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* **73**:445-450.

Ter-Stepanian M, Grizenko N, Zappitelli M, Joobar R (2010). Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* **55**:305-312.

Thompson E (2015). Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond) (London)* **65**:601.

Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST *et al.* (2017). The COMET handbook: version 1.0. *Trials* **18**:280.

8 ANEXOS

8.1 Checklist PRISMA (Adaptado de Moher *et al.*, 2009).

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
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.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
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.	
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.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
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).	
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.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
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.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
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.	
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
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).	

Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
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.	
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.	
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).	
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.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
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).	
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).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
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.	

**8.2 Normas da revista International Clinical Psychopharmacology:
Qualis/Capes em Ciências Farmacêuticas B1**

International Clinical Psychopharmacology Online Submission and Review System

Guidance for authors on the preparation and submission of manuscripts to *International Clinical Psychopharmacology*

Note: These instructions comply with those formulated by the International Committee of Medical Journal Editors. For further details, authors should consult the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" at www.icmje.org.

The Journal is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) which aims to define best practice in the ethics of scientific publishing. COPE has established a number of guidelines including a Code of Conduct, and created flow charts that help editor's process cases of suspected misconduct (www.publicationethics.org).

Appeals on editorial decisions should be sent to the Editor. Complaints related to how your paper was processed during peer-review and not resolved by the Editor, should be referred to the person named as publisher in "About the Journal" under "Journal Info" contacts (<http://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Pages/aboutthejournal.aspx>), or if unsatisfied to COPE (www.publicationethics.org).

SCOPE

International Clinical Psychopharmacology is a peer-reviewed journal of psychopharmacology directed to an audience of research scientists, physicians and other health care workers. The Journal publishes reports on studies in human subjects that relate to effects of drugs on psychological processes, pharmacological therapy for mental health conditions and practical clinical issues related to drug therapy. Publication of original research reports, short reports, reviews and case reports will be considered.

Submitted articles undergo a preliminary review by the editor. Some articles may be returned to authors without further consideration. Those being considered for publication will undergo further assessment and peer-review by the editor and those invited to do so from the board and reviewer pool.

SUBMISSIONS

Original scientific papers must be submitted through the web-based submission and tracking system, Editorial Manager, at <http://www.editorialmanager.com/icp/>. The site contains detailed instructions and advice on how to use the system. You should NOT in addition mail a hard-copy submission to the editorial office, unless you have been instructed to do so by the editorial office.

Double spacing should be used throughout the manuscript, which should include the following sections, each starting on a separate page: title page, abstract and keywords, text, acknowledgements, references, individual tables and captions. Margins should be not less than 3 cm. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page, and the page number should be placed in the top right-hand corner of each page. Abbreviations should be defined on their first appearance in the text; those not accepted by international bodies should be avoided.

Article Types

Original Article

Manuscripts should be concise and not more than 3500 words, with up to five figures or tables. The word limit refers to the main body of the text and does not include the abstract, references or figure legends. A limited number of supplementary data tables and/or figures which enhance the publication may be submitted for consideration for online posting.

Review

These must be evidence based state of the art reviews or meta-analyses.

Case Report

Case reports will only be considered if they are sufficiently original and important.

POINTS TO CONSIDER WHEN SUBMITTING YOUR PAPER TO ONE OF OUR JOURNALS

Please think carefully about the following points and make the appropriate declarations.

Redundant or duplicate publication

We ask you to confirm that your paper has not been published in its current form or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site), that it has not been accepted for publication elsewhere, and that it is not under consideration by another publication. The International Committee of Medical Journal Editors has provided details of what is and what is not duplicate or redundant publication (www.icmje.org). If you are in doubt (particularly in the case of material that you have posted on a web site, or an abstract of your work), we ask you to proceed with your submission but to include a copy of the relevant previously published work or work under consideration by other journals.

Conflicts of interest

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:". For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

Each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on

the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, (www.icmje.org/update.html).

A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission.

Permissions to reproduce previously published material

We ask you to send us copies of permission to reproduce material (such as illustrations) from the copyright holder. We cannot send your paper to press without these permissions.

Patient consent forms

The protection of a patient's right to privacy is essential. We ask you to send copies of patient consent forms on which patients or other subjects of your experiments clearly grant permission for the publication of photographs or other material that might identify them. If the consent form for your research did not specifically include this, please obtain it or remove the identifying material. A sample patient consent form is available from the Journal's web site if required.

Ethics committee approval

You must state clearly in your submission in the Methods section that you conducted studies on human participants must with the approval of an appropriate named ethics committee. Please also look at the latest version of the Declaration of Helsinki. Similarly, you must confirm that experiments involving animals adhered to ethical standards and must state the care of animal and licensing guidelines under which the study was performed.

Authorship

We ask that all authors sign the submission letter. We have (rarely) had problems when someone named as an author was not aware of the submission of a paper and, on occasion, did not support the findings published. All authors must acknowledge that they have read and approved the paper, that they have met the criteria for authorship as established by the International Committee of Medical Journal Editors, that they believe that the paper represents honest work, and that they are able to verify the validity of the results reported. In addition to those from the ICJME the International Society for Medical Publication Professionals, ISMPP (www.ismpp.org) have produced some useful guidelines on authorship of studies sponsored by companies: Good Publication Practice (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

Open access

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's

standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The article processing charge (APC) is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be processed for the article to be published open access. For a list of journals and pricing please visit our [Wolters Kluwer Open Health Journals page](#).

Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant Wolters Kluwer an exclusive license to publish the article and the article is made available under the terms of a Creative Commons user license. Please visit our [Open Access Publication Process page](#) for more information.

Creative Commons license

Open access articles are freely available to read, download and share from the time of publication under the terms of the [Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative \(CC BY-NC-ND\) license](#). This license does not permit reuse for any commercial purposes nor does it cover the reuse or modification of individual elements of the work (such as figures, tables, etc.) in the creation of derivative works without specific permission.

Compliance with funder mandated open access policies

An author whose work is funded by an organization that mandates the use of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](#) is able to meet that requirement through the available open access license for approved funders. Information about the approved funders can be found here: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

FAQ for open access
<http://www.wkopenhealth.com/openaccessfaq.php>

Copyright assignment

Papers are accepted for publication on the understanding that exclusive copyright in the paper is assigned to the Publisher. Authors are asked to submit a signed copyright assignment form with their paper. They may use material from their paper in other works published by them after seeking formal permission.

PRESENTATION OF PAPERS

Title page

The title page should carry the full title of the paper and a short title to be used as a 'running head' (and which should be so identified). The first name, middle, initial and last name of each author should appear. If the work is to be attributed to a department or institution, its full name should be included. Any disclaimers should appear on the title page, as should the name and address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript and the name and address of the author to whom requests for reprints should be made. The title page should include a

statement of conflicts of interest and source of funding, and when none state “none declared”.

Case reports and short reports should be no longer than 1500 words and two tables or figures. Please contact the Editor to discuss the suitability of topics for review (up to 7500 words), commentary (up to 2500 words), or other material falling outside the usual categories.

Abstracts

The second page should carry an abstract of no more than 200 words. The abstract should state the objective(s) of the study or investigation, basic methods (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main results (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Keywords

The abstract should be followed by a list of 3–10 keywords or short phrases which will assist the cross-indexing of the article and which may be published. When possible, the terms used should be from the Medical Subject Headings list of the National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Text

Full papers of an experimental or observational nature may be divided into sections headed Introduction, Methods (including ethical and statistical information), Results and Discussion (including a conclusion), although reviews may require a different format.

Acknowledgements

Acknowledgements should be made only to those who have made a substantial contribution to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from people acknowledged by name in case readers infer their endorsement of data and conclusions.

References

References follow the Harvard system. In the text give the author’s name and, in parentheses, the date of the paper/book being cited. Differentiate between papers by the same author in the same year by a, b, c, etc. immediately after the date. Where there are three or more authors use *et al.* in the text and a, b, c to resolve ambiguities. All works cited must be listed at the end of the paper, ordered alphabetically by first author’s name. For each first author, list single-authored works, next joint-authored works in alphabetical order, and last multi-authored works in chronological order. References should include the names of all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first six names and add *et al.* References should also include full title and source information. Journal names should be abbreviated as in MEDLINE (NLM Catalog, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>).

Standard *journal* *article:*
Ahearn EP, Juergens T; Cordes T, Becker T, Krahn, D. (2011). A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* **26**:193-200.

Book:

National Committee for Quality Assurance (2009). *The Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS)*. Washington, DC: National Committee for Quality Assurance.

Chapter in a book:

Rabkin J, Wagner G, Griffin KW (2000). Quality of life measures. In: Rush AL, Pincus HA, First MB editors. *Handbook of psychiatric measures*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; pp. 135-150.

Personal communications and unpublished work should not feature in the reference list but should appear in parentheses in the text. Unpublished work accepted for publication but not yet released should be included in the reference list with the words 'in press' in parentheses beside the name of the journal concerned. References must be verified by the author(s) against the original documents.

Tables

Each table should be presented on a separate page in double spacing. Tables should not be submitted as photographs. Each table should be assigned an Arabic numeral, e.g. (Table 3) and a brief title. Vertical rules should not be used. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean. Be sure that each table is cited in the text. If you use a table or data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge the source fully.

Illustrations**A) Creating Digital Artwork**

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as JPEG, TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Please use either Arial or Helvetica font size 7 for any text or labels within illustrations.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.

- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript using Arabic numerals in parentheses, e.g. (Fig. 2).
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.
- Illustrations should be presented to a width of 82 mm or, when the illustration demands it, to a width of 166 mm.
- Photomicrographs must have internal scale markers.
- If photographs of people are used, their identities must be obscured or the picture must be accompanied by written consent to use the photograph.
- If a figure has been published before, the original source must be acknowledged and written permission from the copyright holder for both print and electronic formats should be submitted with the material. Permission is required regardless of authorship or publisher, except for documents in the public domain.
- Figures may be reduced, cropped or deleted at the discretion of the editor. Colour illustrations are acceptable but authors will be expected to cover the extra reproduction costs (for current charges, contact the publisher).

Legends for illustrations

Captions should be typed in double spacing, beginning on a separate sheet of paper. Each one should have an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers. Internal scales should be explained and staining methods for photomicrographs should be identified.

Supplemental Digital Content (SDC)

Authors may submit SDC via Editorial Manager that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by Intervention Journal or LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labelled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article. Example: We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by LWW production staff and not be published. Example: Supplemental Digital Content 1.wmv

SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Units of measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, or litre) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury. All haematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication. Abbreviations and symbols Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Offprints

Offprints may be purchased using the appropriate form that will be made available with proofs. Orders should be sent when the proofs are returned; orders received after this time cannot be fulfilled.