

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

JOYCE COSTA MELGAÇO DE FARIA

**DESEMPENHO ACADÊMICO DE ESTUDANTES COM DIAGNÓSTICO
DE TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
(TDAH) EM USO DE METILFENIDATO – REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Belo Horizonte
2017**

JOYCE COSTA MELGAÇO DE FARIA

DESEMPENHO ACADÊMICO DE ESTUDANTES COM DIAGNÓSTICO
DE TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
(TDAH) EM USO DE METILFENIDATO – REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos em populações

Orientador: Prof. Dr. Edson Perini

Co-orientadora: Prof^a Dra. Cristiane A. Menezes de Pádua

Belo Horizonte
2017

F224d Faria, Joyce Costa Melgaço de.
Desempenho acadêmico de estudantes com diagnóstico de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uso de metilfenidato – revisão sistemática / Joyce Costa Melgaço de Faria. – 2017.
77 f. : il.

Orientador: Edson Perini
Coorientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Metilfenidato - Teses. 2. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) - Teses. 3. Rendimento escolar - Teses. I. Perini, Edson. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.8589



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

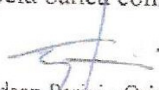
FOLHA DE APROVAÇÃO

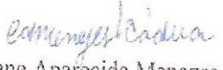
DESEMPENHO ACADÊMICO DE ESTUDANTES COM TRANSTORNO DO
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) EM USO DE
METILFENIDATO – REVISÃO SISTEMÁTICA

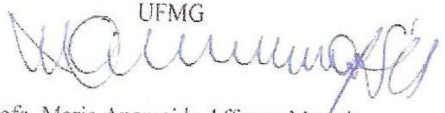
JOYCE COSTA MELGAÇO DE FARIA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 19 de setembro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Edson Perini - Orientador
UFMG


Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Coorientadora
UFMG


Profa. Maria Aparecida Affonso Moysés
UNICAMP


Prof. Antônio Ignácio de Loyola Filho
Instituto René Rachou/FIOCRUZ

Belo Horizonte, 19 de setembro de 2017.

UFMG**Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Ado Jório

FACULDADE DE FARMÁCIA**Diretora**

Profa. Leiliane Coelho André

Vice-Diretora

Profa. Micheline Rosa Silveira

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA****Coordenador**

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Colegiado**Titulares**

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Maria das Graças Braga

Ceccato

Prof^a. Cristiane A. Menezes de

Pádua

Gabriela de Araújo Brum (discente)

Suplentes

Prof^a. Cristina M. Ruas Brandão

Prof^a. Juliana Alvares

Prof. Augusto Afonso G. Júnior

Prof^a. Clarice Chemello

André Soares Santos (discente)

*Dedico este trabalho ao Edson
Perini, o mentor do projeto
Prometeu e grande mestre da
epidemiologia, da ciência e da
resistência...*

*E ao meu pai, Josué Melgaço (in
memorian), cuja expressão de
orgulho no momento em que
ingressei na pós-graduação
sempre estará em minha memória
como incentivo para seguir
adiante.*

AGRADECIMENTOS

Ao Perini, por ter me acolhido com tanto carinho no Cemed, ter me dado a oportunidade de trabalhar no projeto Prometeu e me orientado até a sua aposentadoria. Agradeço por ter guiado importantes passos da minha vida profissional e por sempre disseminar sábias palavras, que são fonte de apoio, inspiração e contribuem para meu crescimento além dos muros da universidade.

A Cris, pelo exemplo de serenidade e sensatez, e por ser não só orientadora, mas também amiga e parceira. Agradeço por todos os ensinamentos, pelo apoio, a compreensão e também por ser presença constante, acreditar e dar continuidade aos nossos projetos.

À Lilian e Vivian, grandes colaboradoras desse trabalho, agradeço por terem topado essa empreitada e se dedicado a ela com tanto afinho. Obrigada por terem sido sempre solícitas, grandes parceiras de revisão sistemática!

Aos meus pais pelo amor, o incentivo e por terem construído as bases que sustentaram todo o meu processo de formação. A minha mãe agradeço pela compreensão, a força e a dedicação que permitiram que eu estivesse ausente em momentos difíceis.

A minha irmã pela amizade e amparo inabaláveis, e por ter trazido o João Pedro a esse mundo para alegrar e iluminar os nossos dias.

Ao Pedro pelo apoio, a preciosa ajuda na tradução do artigo e por ser grande companheiro das discussões sobre metilfenidato, TDAH e psiquiatria.

À Lívia por toda a colaboração e empenho, e por ter me dado a oportunidade de aprender um pouquinho do que é ser “orientadora”.

À Raissa pela amizade e parceria no Cemed e no Prometeu, por compartilhar

seus conhecimentos e sempre nos lembrar do poder transformador da formação construída no Cemed, nos incentivando a dar passos mais largos.

À Daniela Junqueira pela valiosa ajuda no desenvolvimento da estratégia de busca, pelas dicas quanto ao delineamento do método e por estar sempre disponível para ensinar, mesmo à distância.

À Jeruza Neyeloff e ao Maicon Falavigna por oferecerem ótimos cursos sobre revisão sistemática e por estarem sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas.

Aos alunos do Cemed por preencherem os meus dias e sempre me desafiarem a aprender mais e a crescer profissionalmente.

Ao Silas por ser sempre tão gentil e solícito ao atender nossas demandas na secretaria da pós-graduação.

As amigas Aina, Kirla e Thaís pelos momentos de descontração e por serem grandes presentes que a Faculdade de Farmácia me apresentou.

Aos “excelentes” Livia, Fernando, Vanessa e Raissa pelos momentos de refúgio e por me fazerem acreditar mais em mim mesma.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”
Carl G. Jung

RESUMO

Introdução: o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como distúrbio em que a persistência dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade interfere negativamente nas atividades sociais, acadêmicas ou profissionais do indivíduo. O desempenho escolar insatisfatório é uma das principais justificativas para introdução de tratamento farmacológico, e dentre as opções disponíveis, o medicamento mais comumente prescrito é o metilfenidato. **Objetivo:** avaliar as evidências sobre a efetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes com TDAH. **Métodos:** revisão sistemática da literatura a partir de estudos epidemiológicos observacionais. **Resultados:** foram incluídos três estudos de coorte, dois *before-and-after design* e dois transversais, envolvendo 366 crianças ou adolescentes com idades entre 6 e 18 anos. As doses de metilfenidato utilizadas variaram de 10 a 72 mg/dia e a duração do tratamento de 2,6 meses a 4,25 anos. Em quatro dos sete estudos concluiu-se que o metilfenidato leva a melhoria do desempenho acadêmico. Contudo, dentre os quatro estudos considerados de menor risco de viés (obtiveram maior pontuação na escala Newcastle-Ottawa), três apresentam resultados que contradizem a efetividade do medicamento para esse fim. Quatro estudos promoveram avaliações considerando o uso do medicamento por período prolongado (maior que um ano), e apenas o que obteve menor pontuação na escala Newcastle-Ottawa indicou efetividade. Os estudos incluídos apresentaram limitações consideráveis e grande heterogeneidade quanto ao delineamento e aos critérios de mensuração do desempenho acadêmico. **Conclusão:** embora existam estudos indicando que o uso do metilfenidato em curto prazo aprimore os resultados no ambiente escolar, as evidências disponíveis são frágeis. A análise da literatura científica disponível não permite o estabelecimento de conclusão adequada sobre os reais benefícios do metilfenidato no aprimoramento acadêmico de estudantes com TDAH.

Palavras-chave: Metilfenidato. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Rendimento escolar.

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is defined as a disorder in which the persistence of symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity interfere negatively in individuals' social, academic and professional outcomes. Impaired academic achievement is one of the main reasons for starting ADHD medication. Among the available pharmacological options, methylphenidate is the drug most commonly prescribed. **Objective:** To evaluate the evidence of the effectiveness of methylphenidate in improving the academic performance of ADHD students. **Methods:** Systematic review of observational studies. **Results:** Three cohorts, two before-and-after designs and two cross-sectional studies were included in the review. They involved 366 children or adolescents aged 6 to 18 years. The methylphenidate dosages ranged from 10 to 72 mg/day and the treatment duration from 2.6 months to 4.25 years. In five out of seven studies, it was concluded that methylphenidate leads to improvement in academic performance. However, among the four lowest bias risk studies (highest scores on the Newcastle Ottawa scale), three have concluded that the drug is ineffective for this purpose. Four studies assessed the long-term use of methylphenidate (more than one year) and the only one which indicated methylphenidate is effective obtained the lowest score on the Newcastle-Ottawa scale. The included studies have considerable limitations and great heterogeneity regarding methodological design and academic performance measurement criteria. **Conclusion:** Although there are studies indicating that short-term use of methylphenidate may improve outcomes in the school environment, the evidence is weak. The available scientific literature does not support the establishment of adequate conclusions about the real benefits of methylphenidate in the academic improvement of ADHD students.

Keywords: Methylphenidate. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). School performance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRAPEE	Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional
Cemed	Centro de Estudos do Medicamento
DDD	Dose Diária Definida
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição
ECR	Ensaio clínico randomizado
JAD	Journal of Attention Disorders
kg	Quilo
mg	Miligrama
nº	Número
NOS	Escala Newcastle-Ottawa
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.1	O Projeto Prometeu	13
1.2	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade.....	13
1.3	Metilfenidato	14
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	20
4	MÉTODOS	21
4.1	Estratégias de busca	21
4.2	Seleção dos estudos	22
4.3	Extração dos dados	23
4.4	Avaliação do risco de viés	23
5	RESULTADOS	25
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
7	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
	APÊNDICES.....	72

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 O Projeto Prometeu

Este trabalho é um subprojeto do Prometeu, projeto de pesquisa do Centro de Estudos do Medicamento (Cemed) da UFMG que tem como objetivo avaliar a utilização do medicamento metilfenidato sob as perspectivas clínica, epidemiológica e social. O nome do projeto faz referência à figura mitológica de Prometeu, deus de extrema inteligência e argúcia, símbolo de resistência e rebeldia ao poder dos deuses, e cuja inquietude o fez se aproximar dos homens e enciumar Zeus, sofrendo em consequência o castigo e sofrimento eternos daqueles que não se ajustam às regras. Além da presente dissertação de mestrado, já foram concluídas outras duas e há uma em andamento. Foi também finalizado um trabalho de conclusão de curso e publicados três artigos científicos vinculados ao projeto Prometeu.

1.2 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como um distúrbio em que a persistência dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade interfere negativamente nas atividades sociais, acadêmicas ou profissionais do indivíduo (APA, 2014). O TDAH é de duas a quatro vezes mais frequente no sexo masculino (RAMTEKKAR et al., 2010; THAPAR; COOPER, 2016) e a prevalência até os 18 anos de idade é estimada em cerca de 7% (THOMAS et al., 2015). Embora mais comum em crianças e adolescentes, pode prevalecer até a idade adulta, estimando-se nesta fase prevalência de 2,5% (SIMON et al., 2009).

Os mecanismos pelos quais fatores genéticos e ambientais interagem e afetam o neurodesenvolvimento no TDAH ainda não são claramente estabelecidos, portanto, o diagnóstico é essencialmente clínico, podendo ou não ser apoiado por testes neurológicos (SANTOS; VASCONCELOS, 2010; THAPAR; COOPER, 2016). A principal diretriz diagnóstica do TDAH é o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de

Psiquiatria, que já está em sua 5ª edição (DSM-V) (APA, 2014). A Organização Mundial de Saúde estabelece critérios semelhantes para diagnóstico do transtorno e o define como transtorno hipercinético (*“hyperkinetic disorder”*) (WHO, 1993).

O diagnóstico do TDAH é marcado por controvérsias no meio científico. Na prática ele tem sido guiado unicamente por relatos de sintomas, já que não existem testes biológicos que o suportem. Assim, há preocupação com a possibilidade de sub ou sobrediagnóstico (THAPAR; COOPER, 2016). Além disso, diferentes versões do DSM podem levar a diferentes estimativas de prevalência do transtorno e a literatura tem apresentado fortes questionamentos quanto aos critérios que o definem (THOMAS et al., 2015; VANDE VOORT et al., 2014).

De acordo com o DSM-V, o transtorno pode de ser de três subtipos em função da predominância dos sintomas: o desatento, o hiperativo/impulsivo ou a forma combinada, em que os sintomas dos dois primeiros subtipos podem ser identificados sem uma predominância clara. A desatenção manifesta-se por distração durante as tarefas, dificuldade para manter o foco, falta de persistência e de organização. A hiperatividade é a atividade motora excessiva em crianças ou a inquietude em adultos. E a impulsividade é a tomada de atitudes impensadas, sem previsão de consequências e riscos (APA, 2014).

As opções de tratamento do TDAH incluem intervenções psicológicas, educacionais, familiares e farmacológicas. Os estimulantes são a principal alternativa farmacológica para crianças e adultos (NCCMH, 2009). No Brasil são comercializados a lis-dexanfetamina (Venvanse®) e o metilfenidato (Ritalina® e Concerta®).

1.3 Metilfenidato

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central semelhante às anfetaminas. Embora o seu mecanismo de ação não esteja claramente estabelecido e não se saiba exatamente como o medicamento causa efeitos

sobre o comportamento, pressupõe-se que ele estimule estruturas do córtex e subcórtex cerebral e que iniba a recaptação de dopamina e norepinefrina pelos neurônios pré-sinápticos (MEDSCAPE, 2017; DRUGDEX, 2017).

É o medicamento mais comumente prescrito para tratamento do TDAH. Podemos encontrar inúmeros estudos em que se conclui que o seu uso diminui sintomas, melhora o comportamento e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com diagnóstico desse transtorno. Porém, as evidências disponíveis são consideradas de baixa qualidade (apresentam alto risco de viés) (STOREBO et al., 2015).

No Brasil, o metilfenidato está disponível nas formas de comprimido simples (Ritalina[®]), comprimido revestido de liberação prolongada (Concerta[®]) e cápsula gelatinosa dura com grânulos de liberação modificada (Ritalina LA[®]), em apresentações de 10 a 54 mg (ANVISA, 2017). Em outros países, como nos Estados Unidos, também está disponível nas formas de adesivo transdérmico (patch), solução oral e comprimido mastigável (FDA, 2017).

Geralmente, o medicamento é iniciado para crianças com doses de 5 a 20 mg/dia, e são feitos ajustes de acordo com a resposta ao tratamento. A dose diária não deve ultrapassar 60 mg/dia. A dose do medicamento também pode ser calculada de acordo com o peso, iniciando-se com 0,3 mg/kg duas vezes ao dia, podendo haver aumento de 0,1 mg/kg/dose por semana. A dose de manutenção é de 0,3 a 2 mg/kg/dia. O uso do medicamento não é recomendado para crianças menores de 6 anos, pois sua segurança e eficácia para essa população não foram estabelecidos (ANVISA, 2014; MEDSCAPE, 2017; RITALINA[®], 2013). As doses para adultos variam de 10 a 72 mg/dia (DRUGDEX, 2017).

O metilfenidato consta na lista A3 dos medicamentos psicotrópicos sujeitos a controle especial pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Sua prescrição requer notificação de receita especial (de cor amarela), que deverá ser retida na farmácia ou drogaria no ato da dispensação. A prescrição é controlada, devido ao potencial de abuso e dependência do medicamento (ANVISA, 2014; BRASIL, 1998; DRUGDEX, 2017). O aumento da concentração de dopamina

promovida pelo metilfenidato ocorre em áreas do cérebro que são as mesmas afetadas por drogas de abuso como a cocaína. Uma dessas áreas é o núcleo accumbens, parte do sistema límbico associado ao efeito estimulante e de euforia (CLEMOW; WALKER, 2014; FREESE et al., 2012).

As reações adversas mais frequentes para crianças e adolescentes em uso de metilfenidato são perda de apetite e insônia. Embora não sejam consideradas reações graves, podem ter impacto significativo nessa faixa etária (GROENMAN et al., 2017; STOREBO et al., 2015). Além disso, o status psiquiátrico, a função cardiovascular e o crescimento devem ser monitorados continuamente, pois podem ocorrer problemas como aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, exacerbação ou surgimento de distúrbios psicóticos ou maníacos, tiques motores ou verbais, leve supressão no crescimento, entre outros (EMA, 2009; DRUGDEX, 2017).

De acordo com dados do relatório do Conselho Internacional de Controle de Narcóticos de 2014, o consumo global de metilfenidato começou a crescer consideravelmente a partir do início dos anos 90 e aumentou cerca de vinte vezes de 1990 a 2013, quando chegou a 71,8 toneladas (2,4 bilhões em Dose Diária Definida - DDD) (FIGURA 1) (INCB, 2015). No Brasil, estima-se que houve aumento de 28,2% no consumo médio mensal de metilfenidato de 2009 a 2011 (ANVISA, 2014).

Entre as possíveis explicações para o crescimento no consumo de metilfenidato nos últimos anos estão o aumento do número de diagnósticos de TDAH; a ampliação das faixas etárias para as quais o medicamento é indicado e aumento do uso entre adultos; diagnósticos equivocados e prescrições indevidas; ausência de diretrizes e protocolos para prescrição; crescente oferta do medicamento no mercado; influência comercial e práticas de marketing agressivo da indústria farmacêutica; criação de associações de pais e aumento da pressão pública para ampliação do acesso ao metilfenidato; além do uso inadequado e para fins de recreação. Nesse contexto, a preocupação com a qualidade e a segurança no uso do metilfenidato é crescente (ANVISA, 2014; INCB, 2015).

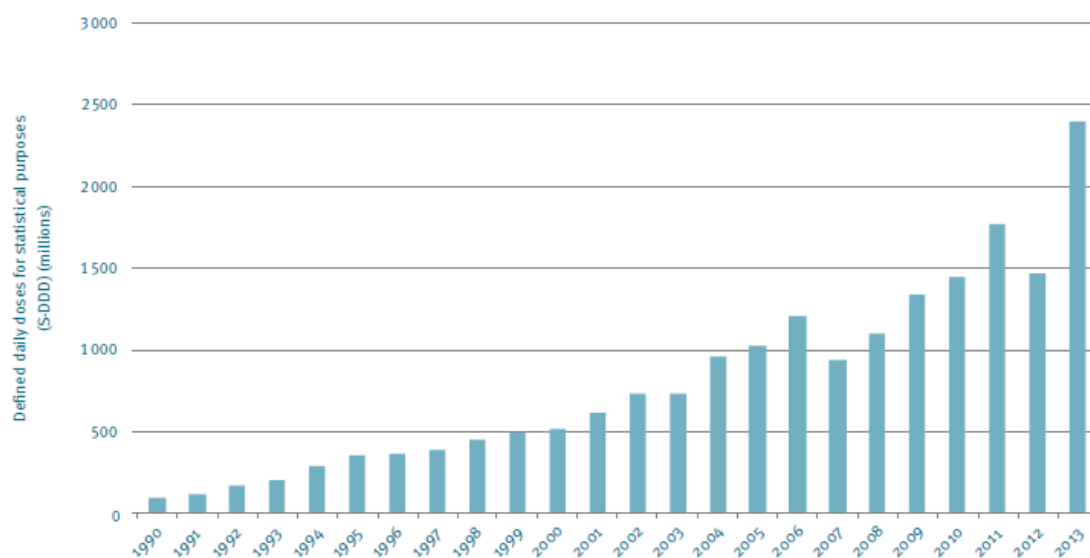


FIGURA 1 - Consumo global de metilfenidato, de 1990 a 2013.
Fonte: INCB, 2015

2 JUSTIFICATIVA

Desempenho acadêmico insatisfatório, rejeição social, menor sucesso e assiduidade no campo profissional e maior probabilidade de desemprego estão entre as consequências funcionais imputadas ao TDAH que podem gerar estigma e repercussão social negativa (APA, 2014; SHAW et al., 2012). Tais problemas estão entre as justificativas para tratamento do transtorno, e a busca por uma solução imediata acaba colocando o tratamento farmacológico como primeira opção (BAWEJA; MATTISON; WAXMONSKY, 2015).

Em uma revisão sistemática, Prasad *et al.* (2013) avaliaram evidências de eficácia do tratamento medicamentoso do TDAH sobre o comportamento durante as tarefas e o desempenho acadêmico. A melhoria do comportamento durante as tarefas era avaliada por mensurações de intervalos de tempo em que atenção do indivíduo ficava voltada para a tarefa ou pela quantidade de intervalos em que a pessoa deixava o seu assento ou estação de trabalho. As medidas de desempenho acadêmico eram diversas, geralmente avaliando-se o percentual de questões respondidas (produtividade) e o nível de acerto (acurácia). Testes de aritmética e leitura, por exemplo, foram muito utilizados com esta finalidade. Os autores concluíram que o metilfenidato aumenta a parcela de tempo em que o aluno permanece concentrado na tarefa e a produtividade, porém não há evidências consistentes de aumento da acurácia. Além disso, dos trinta e sete ensaios clínicos com metilfenidato, o mais prolongado durou apenas 28 semanas, tendo um dos estudos avaliado os indivíduos por um período de apenas cinco dias. O tamanho das amostras desses ensaios também era limitado - alguns contavam com menos de 10 participantes e somente dois tiveram mais de 100. Outro ponto importante é o fato de que nem todos os estudos foram realizados em ambientes escolares tradicionais, sendo alguns desenvolvidos em clínicas ou salas de aula simuladas.

Diante de tais limitações, salienta-se a necessidade de verificação do estágio em que se encontra o conhecimento científico sobre o real benefício do uso do metilfenidato no desempenho acadêmico dos estudantes com TDAH. Embora os ensaios clínicos sejam o padrão ouro para avaliar uma intervenção em

saúde, e por isso as revisões sistemáticas em geral se dirigem à avaliação das evidências por eles geradas, condições factuais de uso do medicamento serão encontradas apenas em estudos observacionais, que buscam as evidências nas condições reais da vida dos indivíduos que sofrem as intervenções terapêuticas. Dessa forma, avaliar evidências sobre a efetividade do tratamento do TDAH com metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes assume especial relevância nesse momento de grande crescimento do consumo e grandes polêmicas sobre o medicamento na mídia.

3 OBJETIVOS

Geral:

Avaliar as evidências científicas sobre a efetividade do tratamento do TDAH com metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes.

Específicos:

- Identificar, em estudos observacionais, evidências sobre o efeito do metilfenidato no desempenho acadêmico de estudantes com TDAH;
- Determinar o valor científico dessas evidências analisando a estrutura metodológica e os resultados apresentados nos estudos;
- Comparar, no curto e no longo prazo, a efetividade do metilfenidato sobre o desempenho acadêmico com outras intervenções farmacológicas e não farmacológicas utilizadas no tratamento do TDAH.

4 MÉTODOS

Revisão sistemática de estudos epidemiológicos observacionais com base nas diretrizes da Colaboração Cochrane (HIGGINS, 2011), e resultados elaborados de acordo com as diretrizes PRISMA (LIBERATI et al., 2009). O protocolo foi registrado no *PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número CRD42016038140 (Apêndice A).

4.1 Estratégias de busca

4.1.1 Buscas eletrônicas

Os estudos foram obtidos usando termos indexados e livres nas bases de dados MEDLINE (Ovid), EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Psyc Info e ERIC (Education Resource Information Center). As estratégias de busca, executadas em 30/05/2016, foram estruturadas pela combinação dos termos “attention deficit hyperactivity disorder”, “methylphenidate”, “academic achievement” e respectivos sinônimos. Também foram realizadas buscas nas bases de literatura cinzenta *ProQuest Dissertations & Theses Global*, Banco de Teses e Dissertações da CAPES e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFMG. A estratégia de busca utilizada na primeira base de literatura cinzenta foi estruturada seguindo a mesma lógica empregada nas demais buscas eletrônicas. Para as buscas no segundo e terceiro acervos, utilizou-se apenas as palavras-chave “metilfenidato” e “TDAH” respectivamente. As buscas nas bases de literatura cinzenta foram executadas no dia 17/01/2017. Não houve restrições por idioma ou ano de publicação para nenhuma das buscas eletrônicas.

4.1.2 Busca manual

Realizadas no *Journal of Attention Disorders* (JAD) - ISSN: 1087-0547 (do número 1, volume 15 de 2011 até o número 10, volume 20 de 2016) e na Revista da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional (ABRAPEE) - ISSN: 1413-8557 (do número 1, volume XV de 2011 até o número 1, volume XX de 2016). Além disso, foram realizadas buscas manuais

nas referências dos artigos incluídos na revisão.

4.2 Seleção dos estudos

Gerenciamento das referências recuperadas realizado no software EndNote X7[®]. Seleção em duas etapas, por dois revisores independentes e discordâncias resolvidas por consenso com suporte de um terceiro revisor. Na primeira etapa foram verificados os títulos e resumos dos artigos para identificação de estudos potencialmente relevantes. Na segunda etapa foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados.

4.2.1 Critérios de inclusão dos estudos

Tipos de estudos

Estudos observacionais (transversal, caso-controle, coorte e *before-and-after design*). Foram considerados, prioritariamente, os delineamentos informados pelos autores dos estudos incluídos. Contudo, a classificação ou reclassificação foi realizada quando necessário.

Tipos de participantes

Estudantes (escolares ou universitários) com diagnóstico de TDAH, sem restrições por idade ou transtornos coexistentes.

Tipo de exposição

Metilfenidato, sem restrições de dose ou apresentação do medicamento. Foram excluídos estudos que avaliaram o metilfenidato conjuntamente a outros estimulantes.

Comparação

Grupo não exposto ou grupo tratado com alternativas farmacológicas ou não farmacológicas para o TDAH.

Desfecho

Desempenho acadêmico, segundo conceituação e método de avaliação definidos nos artigos. Estudos cujos resultados apresentavam esse desfecho agregado a outros, sem avaliação independente, foram excluídos.

Cenário

Estudos conduzidos em ambiente escolar (qualquer nível), cenários escolares especiais (e.g. cursos de verão) e estudos não experimentais desenvolvidos em clínicas, porém contendo dados obtidos por entrevistas ou coleta de dados nos históricos do estudante, referentes ao desempenho no ambiente escolar. Outros cenários foram excluídos, como testes em clínicas ou salas de aula simuladas.

4.3 Extração dos dados

A extração e registro dos dados foram realizados por dois revisores de maneira independente, e as discordâncias resolvidas por discussão e consenso com suporte de terceiro revisor. Os dados extraídos foram: desenho do estudo, objetivo, população estudada e grupos de comparação, informações sobre o tratamento com metilfenidato (forma farmacêutica, posologia e tempo de utilização), informações sobre o tratamento de comparação ou tratamentos concomitantes (farmacológicos ou não), método de avaliação do desempenho acadêmico e resultados, informações sobre dependência do metilfenidato e reações adversas, potenciais vieses e limitações declarados e declaração sobre financiamento e conflitos de interesse. Quando necessário, os autores foram contatados para esclarecimentos.

4.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos foi avaliado por dois revisores independentes. As discordâncias foram discutidas com suporte de um terceiro revisor até um consenso.

Versões adaptadas da escala de avaliação de qualidade de estudos observacionais Newcastle – Ottawa (NOS) (WELLS et al.) foram utilizadas

como instrumento. Os ajustes foram feitos pelos próprios autores com base em propostas análogas identificadas na literatura (HERZOG et al., 2013; TAKAHASHI; HASHIZUME, 2014). Foi necessário adequar a escala às peculiaridades da presente revisão e também torná-la aplicável aos delineamentos transversal e *before-and-after*. Com as adaptações, os estudos transversais, *before-and-after design* e coorte podem ser pontuados nas escalas em no máximo de 6, 7 e 9 estrelas, respectivamente.

5 RESULTADOS

O artigo “Efetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes com TDAH - Revisão Sistemática”, apresentado a seguir, é o principal produto do presente trabalho. Ele foi traduzido para o inglês, formatado e submetido para publicação ao *Journal of Attention Disorders*.

Efetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes com TDAH – Revisão Sistemática

‘Real world’ effectiveness of methylphenidate in improving academic achievement of ADHD students – Systematic Review

Joyce C. M. Faria¹, Lilian A. Ferreira², Lívia J. R. Duarte¹, Vívian T. S. Anício³, Cristiane A. Menezes de Pádua¹ e Edson Perini¹.

1 Centro de Estudos do Medicamento – Faculdade de Farmácia / UFMG

2 Faculdade de Patos de Minas

3 Programa de Pós-Graduação em Neurociências – Instituto de Ciências Biológicas / UFMG

RESUMO

Objetivo: Avaliar as evidências sobre a efetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico de estudantes com diagnóstico de TDAH.

Métodos: Revisão sistemática de estudos observacionais. **Resultados:** Sete estudos (oito artigos) foram incluídos na revisão, sendo três coortes, dois *before-and-after design* e dois transversais. Em quatro dos sete concluiu-se que o metilfenidato leva a melhoria do desempenho acadêmico. Contudo, os três estudos que apontaram que o medicamento não é efetivo estão entre os quatro de menor risco de viés. Dos quatro estudos que avaliaram o uso do metilfenidato em longo prazo, três concluíram que o medicamento não leva a melhoria dos resultados no ambiente escolar. **Conclusão:** Não há evidências suficientes para estabelecer os reais efeitos do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico. A variabilidade dos métodos de mensuração do desfecho, o risco de viés e a alta heterogeneidade dos estudos são fatores que limitam o estabelecimento de conclusões.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evidence on the effectiveness of methylphenidate in improving academic achievement of students with ADHD diagnosis. **Methods:** Systematic review of observational studies. **Results:** Seven studies (from eight reports) were included in the review: three cohorts, two before-and-after design and two cross-sectional. In four out of seven studies, it was concluded that methylphenidate leads to improvement on academic performance. However, between the four lowest bias risk studies, three have concluded that the drug is ineffective. Four studies assessed the long-term use of methylphenidate and

three of them concluded that it does not lead to better outcomes in the school setting. **Conclusion:** There is not enough evidence to establish the real-world effects of methylphenidate on academic achievement. The variability of outcome measurement methods, risk of bias, and high heterogeneity of studies are factors that limit the establishment of conclusions.

INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como um distúrbio em que a persistência dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade interfere negativamente nas atividades sociais, acadêmicas ou profissionais do indivíduo (Associação Americana de Psiquiatria, 2014). Mais comum em crianças e adolescentes, sua prevalência até 18 anos de idade é estimada em cerca de 7% (Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015). O transtorno pode permanecer até a idade adulta, estimando-se nesta fase prevalência de 2,5% (Simon, Czobor, Balint, Meszaros, & Bitter, 2009).

Desempenho acadêmico insatisfatório, dificuldades no campo profissional e maior probabilidade de desemprego estão entre as consequências funcionais imputadas ao TDAH que podem gerar estigma e repercussão social negativa (Associação Americana de Psiquiatria, 2014). O baixo rendimento escolar é a principal justificativa para adoção de tratamento do transtorno, que pode envolver diferentes tipos de intervenções (psicológicas, educacionais, familiares e farmacológicas). Entretanto, a busca por uma solução de fácil utilização e com possibilidade de resultados imediatos tem colocado o tratamento farmacológico como primeira opção. Medicamentos estimulantes têm sido a principal linha farmacoterapêutica utilizada nas últimas décadas (Baweja, Mattison, & Waxmonsky, 2015; National Collaborating Centre for Mental Health, 2009). Dentre eles, o metilfenidato é o mais prescrito, prática amparada em evidências de ensaios clínicos que suportam sua eficácia na redução dos sintomas, melhoria do comportamento e da qualidade de vida de crianças e adolescentes com TDAH. Porém, essas evidências foram revisadas sistematicamente e sua qualidade foi considerada baixa, uma vez que apresentam alto risco de viés (STOREBO *et al.*, 2015).

Em outra revisão sistemática, Prasad *et al.* (2013) avaliaram as evidências de eficácia do tratamento medicamentoso do TDAH sobre o comportamento durante as tarefas e o desempenho acadêmico. Eles verificaram que os estudos utilizavam diversas medidas de desempenho acadêmico, geralmente avaliando o percentual de questões respondidas (produtividade) e o nível de acerto (acurácia). Testes de aritmética e leitura, por exemplo, foram muito utilizados com esta finalidade. Eles concluíram que as evidências mostram aumento na produtividade, porém não na acurácia. Além disso, o tempo médio de acompanhamento dos trinta e sete ensaios clínicos com metilfenidato analisados é curto para uma avaliação mais consistente (o mais prolongado durou 28 semanas, e um dos estudos avaliou os indivíduos por um período de cinco dias). O tamanho das amostras também foi considerado limitado - alguns contavam com menos de dez participantes e somente dois com mais de 100. Ademais, nem todos os estudos ocorreram em ambientes escolares tradicionais, muitos deles foram desenvolvidos em clínicas ou salas de aula simuladas.

Diante das limitações apontadas na literatura recente, a avaliação do conhecimento científico sobre o real benefício do uso do metilfenidato no desempenho acadêmico dos estudantes com TDAH ganha relevância. O ensaio clínico é o padrão ouro para medir eficácia, e por isso as revisões sistemáticas em geral se dirigem à avaliação das evidências por eles geradas. No entanto, condições factuais de uso do medicamento serão encontradas apenas em estudos observacionais, capazes de gerar evidências nas condições reais de vida dos indivíduos que sofrem as intervenções terapêuticas. Com objetivo de melhor embasar as decisões clínicas na área, avaliou-se a efetividade do metilfenidato no desempenho acadêmico de estudantes com TDAH, analisando as evidências identificadas em estudos observacionais.

MÉTODOS

Revisão sistemática de estudos epidemiológicos observacionais com base nas diretrizes da Colaboração Cochrane (HIGGINS, 2011), e resultados elaborados

de acordo com as diretrizes PRISMA (Liberati et al., 2009). O protocolo foi registrado no *PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número CRD42016038140.

Estratégias de busca

Buscas eletrônicas

Os estudos foram obtidos usando termos indexados e livres nas bases de dados MEDLINE (Ovid), EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Psyc Info e ERIC (Education Resource Information Center). As estratégias de busca, executadas em 30/05/2016, foram estruturadas pela combinação dos termos “attention deficit hyperactivity disorder”, “methylphenidate”, “academic achievement” e respectivos sinônimos (Quadros 1 a 5). Também foram realizadas buscas nas bases de literatura cinzenta *ProQuest Dissertations & Theses Global*, Banco de Teses e Dissertações da CAPES e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFMG. A estratégia de busca utilizada na primeira base de literatura cinzenta foi estruturada seguindo a mesma lógica empregada nas demais buscas eletrônicas e está apresentada no quadro 6. Para as buscas no segundo e terceiro acervos, utilizou-se apenas as palavras-chave “metilfenidato” e “TDAH” respectivamente. As buscas nas bases de literatura cinzenta foram executadas no dia 17/01/2017. Não houve restrições por idioma ou ano de publicação para nenhuma das buscas eletrônicas.

Busca manual

Realizadas no *Journal of Attention Disorders* (JAD) - ISSN: 1087-0547 (do número 1, volume 15 de 2011 até o número 10, volume 20 de 2016) e na Revista da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional (ABRAPEE) - ISSN: 1413-8557 (do número 1, volume XV de 2011 até o número 1, volume XX de 2016). Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos incluídos na revisão.

Seleção dos estudos

Gerenciamento das referências recuperadas realizado no software EndNote X7®. Seleção em duas etapas, por dois revisores independentes (JCMF e LAF ou LJRD) e discordâncias resolvidas por consenso com suporte de um terceiro revisor (EP). Na primeira etapa foram verificados os títulos e resumos dos artigos para identificação de estudos potencialmente relevantes. Na segunda etapa foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados.

Critérios de inclusão dos estudos

Tipos de estudos

Estudos observacionais (transversal, caso-controle, coorte e *before-and-after design*). Foram considerados, prioritariamente, os delineamentos informados pelos autores dos estudos incluídos. Contudo, a classificação ou reclassificação foi realizada quando necessário.

Tipos de participantes

Estudantes (escolares ou universitários) com diagnóstico de TDAH, sem restrições por idade ou transtornos coexistentes.

Tipo de exposição

Metilfenidato, sem restrições de dose ou apresentação do medicamento. Foram excluídos estudos que avaliaram o metilfenidato conjuntamente a outros estimulantes.

Comparação

Grupo não exposto ou grupo tratado com alternativas farmacológicas ou não farmacológicas para o TDAH.

Desfechos

Desempenho acadêmico, segundo conceituação e método de avaliação definidos nos artigos. Estudos cujos resultados apresentavam esse desfecho agregado a outros, sem avaliação independente, foram excluídos.

Cenário

Estudos conduzidos em ambiente escolar (qualquer nível), cenários escolares especiais (e.g. cursos de verão) e estudos não experimentais desenvolvidos em clínicas, porém contendo dados obtidos por entrevistas ou coleta de dados nos históricos do estudante, referentes ao desempenho no ambiente escolar. Outros cenários foram excluídos, como testes em clínicas ou salas de aula simuladas.

Extração dos dados

A extração e registro dos dados foram realizados por dois revisores de maneira independente (JCMF e VTSA), e as discordâncias resolvidas por discussão e consenso com suporte de terceiro revisor (EP ou CAMP). Os dados extraídos foram: desenho do estudo, objetivo, população estudada e grupos de comparação, informações sobre o tratamento com metilfenidato (forma farmacêutica, posologia e tempo de utilização), informações sobre o tratamento de comparação ou tratamentos concomitantes (farmacológicos ou não), método de avaliação do desempenho acadêmico e resultados, informações sobre dependência do metilfenidato e reações adversas, potenciais vieses e limitações declarados e declaração sobre financiamento e conflitos de interesse. Quando necessário, os autores foram contatados para esclarecimentos.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos foi avaliado por dois revisores independentes (JCMF e VTSA). As discordâncias foram discutidas com suporte de terceiro revisor (EP ou CAMP) até um consenso.

Versões adaptadas da escala de avaliação de qualidade de estudos observacionais Newcastle – Ottawa (NOS) (Wells et al.) foram utilizadas como instrumento (Tabelas 1, 2 e 3). Os ajustes foram feitos pelos próprios autores com base em propostas análogas identificadas na literatura (Herzog et al., 2013; Takahashi & Hashizume, 2014). Foi necessário adequar a escala às peculiaridades da presente revisão e também torna-la aplicável aos

delineamentos transversais e *before-and-after*. Com as adaptações, os estudos transversais, *before-and-after design* e coorte podem ser pontuados nas escalas em no máximo de 6, 7 e 9 estrelas, respectivamente.

RESULTADOS

Foram recuperados 3263 títulos, 2994 provenientes das cinco bases de dados principais e 269 das bases de literatura cinzenta. Após exclusão de duplicatas, 2632 artigos foram avaliados para inclusão pelos títulos e resumos. Destes, 252 passaram para a leitura do texto completo, incluindo sete artigos identificados na busca manual, todos do *Journal of Attention Disorders*. Nessa fase, os motivos de exclusão foram registrados, sendo o mais frequente não se tratar de um estudo observacional. Não foi possível acessar o texto completo de 10 artigos. Ao final, oito foram incluídos. Nas referências destes artigos foram identificados 52 títulos potencialmente relevantes. Três foram selecionados pelo resumo para leitura do texto completo, porém nenhum atendeu aos critérios de inclusão (Figura 1).

Entre os oito artigos selecionados, dois se referem ao mesmo estudo e foram considerados como um para fins de análise e discussão dos resultados (Alto & Frankenberger, 1995; Frankenberger & Cannon, 1999). Dado que nenhum artigo trazia expresso o desenho metodológico realizado, nós classificamos três como coortes, dois como *before-and-after design* e dois como transversais. A Tabela 4 mostra o resumo das principais informações coletadas, com foco nos resultados sobre o 'desempenho acadêmico'.

Os estudos incluídos são provenientes do Canadá (Weiss, Kruger, Danielson, & Elman, 1975), Estados Unidos (Alto & Frankenberger, 1995; Charles & Schain, 1981; Frankenberger & Cannon, 1999), Brasil (Bezerra, 2014), Alemanha (Niederkirchner, Slawik, Wermelskirchen, Rettig, & Schäuble, 2011) e Turquia (Ercan et al., 2012; Gökçen & Güleç, 2012). Eles envolveram 366 crianças/adolescentes com idades entre 6 e 18 anos e nenhum indivíduo adulto. As doses de metilfenidato variaram de 10 a 72 mg/dia e a duração do tratamento de 2,6 meses a 4,25 anos.

Os métodos de avaliação do desempenho acadêmico foram bastante variáveis e alguns estudos utilizaram mais de uma medida: em quatro os autores verificaram os índices de reprovação escolar (Bezerra, 2014; Charles & Schain, 1981; Ercan et al., 2012; Weiss et al., 1975); em dois as notas nos boletins escolares (Bezerra, 2014; Weiss et al., 1975); em três as notas em testes específicos (Alto & Frankengerger, 1995; Charles & Schain, 1981; Frankengerger & Cannon, 1999; Gökçen & Güleç, 2012) e em outros dois as informações sobre melhoria do desempenho acadêmico foram coletados por relatos dos participantes e classificadas em escalas do tipo *Likert* ou semelhantes (Ercan et al., 2012; Niederkirchner et al., 2011).

Entre as três coortes, duas não apresentavam evidências de melhoria do desempenho acadêmico com o uso do metilfenidato (Alto & Frankengerger, 1995; Frankengerger & Cannon, 1999; Weiss et al., 1975) e uma apresentou evidência oposta (Bezerra, 2014). Nos dois estudos *before-and-after* (Gökçen & Güleç, 2012; Niederkirchner et al., 2011) detectou-se evidência de efeitos positivos do metilfenidato nos resultados escolares. Um dos estudos transversais encontrou correlação positiva entre o tempo de tratamento e os desfechos na escola (Ercan et al., 2012). O outro não identificou benefício significativo com o uso do medicamento e questionou o uso em longo prazo (Charles & Schain, 1981).

Apenas dois estudos apresentaram declaração de conflitos de interesse (Ercan et al., 2012; Niederkirchner et al., 2011), sendo que Ercan et al (2012) afirmaram não possuir nenhum. Dois informaram ter recebido bolsa de universidade ou de fundação de apoio à pesquisa (Alto & Frankengerger, 1995; Bezerra, 2014; Frankengerger & Cannon, 1999) e dois ter recebido algum financiamento da indústria farmacêutica, sendo que um deles apresentou resultado favorável à utilização do metilfenidato (Niederkirchner et al., 2011) e o outro contra (Weiss et al., 1975).

Para todos os estudos foram identificadas limitações e potenciais vieses que podem ter interferido no desfecho de interesse. A presença de transtornos psiquiátricos coexistentes e a ocorrência de outros tratamentos que podem ter interferido no desempenho acadêmico são fatores que podem ter impactado na

avaliação da efetividade do metilfenidato. A Tabela 5 mostra quais desses fatores de confusão foram apontados em cada estudo, além das limitações e potenciais vieses declarados pelos autores dos estudos, e os identificados pelos autores da revisão.

As Tabelas 6, 7 e 8 mostram a análise do risco de viés dos estudos de coorte, *before-and-after design* e transversais, respectivamente, de acordo com as versões adaptadas da escala Newcastle-Ottawa. Nenhum deles obteve pontuação total nos requisitos da escala. Entre as coortes, duas não apresentavam representatividade adequada do grupo exposto e dados sobre o desfecho (desempenho acadêmico) claramente estabelecidos no início do estudo (Bezerra, 2014; Weiss et al., 1975). Além disso, duas não apresentavam comparabilidade adequada dos grupos, pois os pacientes do grupo controle não tinham TDAH (Alto & Frankenberger, 1995; Bezerra, 2014; Frankenberger & Cannon, 1999). Os estudos *before-and-after* perderam uma estrela quanto à comparabilidade antes/depois (Gökçen & Güleç, 2012; Niederkirchner et al., 2011). O estudo de Niederkirchner *et al* (2011) perdeu mais duas estrelas, uma porque as informações sobre o desfecho foram coletadas por meio de relatos e outra porque o tempo de acompanhamento foi inferior a seis meses. Gökçen & Güleç (2012) também perderam mais duas estrelas porque não apresentavam representatividade do grupo exposto e tiveram perda de seguimento maior do que 20%. Dentre os estudos transversais, Charles & Schain (1981) foi o melhor classificado, com cinco estrelas. Ele perdeu uma estrela quanto à representatividade do grupo exposto, assim como Ercan *et al* (2012). Este último perdeu mais uma estrela porque o desfecho foi avaliado por meio de relatos telefônicos.

Em resumo, observamos que dos sete estudos analisados, três foram desenvolvidos com desenho metodológico de maior poder de evidência (coortes) (Alto & Frankenberger, 1995; Bezerra, 2014; Frankenberger & Cannon, 1999; Weiss et al., 1975). As duas coortes que receberam melhor pontuação na NOS avaliaram o uso do metilfenidato no longo prazo (superior a um ano), mas concluíram que o tratamento não é efetivo (Alto & Frankenberger, 1995; Frankenberger & Cannon, 1999; Weiss et al., 1975); a

terceira avaliou o tratamento apenas no curto prazo e apresentou resultado indicando efetividade (Bezerra, 2014). Os demais estudos foram desenvolvidos com métodos de baixo poder de evidência (dois *before-and-after* e dois transversais) e apenas um deles recebeu cinco estrelas na escala NOS (Charles & Schain, 1981), os demais receberam quatro (Ercan et al., 2012; Gökçen & Güleç, 2012; Niederkirchner et al., 2011). Nos dois estudos transversais verificou-se o uso em longo prazo, sendo que um apresentou conclusão favorável à efetividade do tratamento (Ercan et al., 2012) e o outro não (Charles & Schain, 1981). Nos outros dois, *before-and-after*, encontramos resultados do tratamento no curto prazo e dados de efetividade favoráveis (Gökçen & Güleç, 2012; Niederkirchner et al., 2011) (Tabela 9).

Em três artigos os autores citaram informações sobre reações adversas (Gökçen & Güleç, 2012; Niederkirchner et al., 2011; Weiss et al., 1975), mas nenhum trouxe dados sobre dependência ao metilfenitado. Gökçen & Güleç (2012) relataram que os pacientes foram avaliados quanto aos efeitos adversos no décimo dia de tratamento com metilfenidato, porém não apresentaram os resultados. No estudo de Weiss *et al.* (1975) foram feitos exames para avaliar se o metilfenidato utilizado em doses moderadas e sob supervisão médica rigorosa provocava efeitos negativos no crescimento ou na função cardíaca. Os autores não encontraram evidências de efeitos prejudiciais na eletroencefalografia e na eletrocardiografia das crianças, mas os dados de peso e altura sugeriram que as que utilizaram o medicamento em doses moderadas durante anos podem ter taxa de crescimento menor do que a esperada. Porém, os autores ponderam que esses dados não foram coletados com rigor metodológico e não são conclusivos.

O estudo de Niederkirchner et al. (2011) foi o único que apresentou uma análise mais robusta das reações adversas. Nas consultas de acompanhamento foram documentados eventos adversos, pressão arterial, frequência cardíaca e peso dos pacientes. Não foram observadas alterações consideráveis nos sinais vitais e no peso. Foi apresentado um quadro com todos os eventos adversos relatados. Dos 42 pacientes, 45,2% relatou pelo menos uma reação adversa cuja causalidade foi classificada como, no mínimo,

possível. As reações adversas mais comuns foram contrações musculares involuntárias (tiques, 16,7%), insônia (14,3%), dor abdominal (9,5%) e dor de cabeça (9,5%). Um paciente apresentou quatro reações adversas consideradas graves (terror do sono, comportamento social evasivo, inquietação e TDAH) e foi hospitalizado. Os autores comentaram que a causalidade dessas reações mais graves foi classificada como possível, mas que elas podem indicar uma exacerbação do transtorno de base. Os participantes do estudo foram também questionados sobre a qualidade do sono e o apetite. A maioria deles relatou melhora ou não alteração, contudo, 28,6% e 23,8% relataram piora nos respectivos parâmetros.

Devido à expressiva heterogeneidade entre as características dos estudos, não foi possível realizar meta-análise e, por conseguinte, também não foi feita análise estatística da heterogeneidade (teste I^2) e nem as análises de subgrupo que haviam sido previstas no protocolo da revisão. Também não foi possível fazer a avaliação do risco de viés de publicação por meio do gráfico Funnel Plot, em função do reduzido número de estudos incluídos.

DISCUSSÃO

A heterogeneidade e as imperfeições metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão nos levam a afirmar que não existem evidências conclusivas sobre a efetividade do metilfenidato no aprimoramento acadêmico de estudantes com TDAH na literatura até nossos dias, apesar de ser um tema intensamente investigado nos últimos 50 anos.

Não encontramos uma predominância clara de estudos indicando efetividade ou inefetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico. Essa falta de nitidez na direção dos resultados torna-se mais acentuada quando ponderamos a qualidade dos estudos. Embora quatro dos sete estudos tenham apresentado resultados indicando algum nível de efetividade do tratamento, ao considerarmos aqueles que associam maior poder de evidência e menor risco de viés vemos que os dois estudos de coorte, classificados como sujeitos a menor risco de viés, indicaram inefetividade no uso do metilfenidato para o melhoramento acadêmico de estudantes com TDAH (Alto & Frankengerger,

1995; Frankenberger & Cannon, 1999; Weiss et al., 1975). Outro estudo que não demonstrou efetividade foi justamente aquele que recebeu a melhor pontuação (5 estrelas) entre os de menor poder de evidência (Charles & Schain, 1981). Dessa forma, dentre os quatro estudos considerados de melhor qualidade (maior pontuação na NOS), três apresentam resultados que não sustentam a hipótese de efetividade do medicamento para esse fim. Além disso, dos quatro estudos com avaliações em maior período de tempo, apenas um indicou efetividade do medicamento, justamente aquele de menor qualidade metodológica e poder de evidência (Ercan et al., 2012).

Dois estudos que apresentaram resultados favoráveis ao metilfenidato utilizaram relatos dos participantes ou dos pais para verificação do desempenho acadêmico (Ercan et al., 2012; Niederkirchner et al., 2011). Embora a percepção subjetiva dos pacientes e seus pais seja um elemento importante do tratamento e do estabelecimento de seus resultados, quando isolada tende a ser uma forma de mensuração mais frágil do que avaliações baseadas em testes ou notas objetivas do desempenho apresentado pelo estudante em seu ambiente usual de estudo. Entretanto, entendemos que relatos de reprovação escolar podem ser menos susceptíveis a avaliações subjetivas ou falhas de memória e, por este motivo, optamos por considerar a avaliação do desfecho baseada em relatos no nosso critério de elegibilidade.

Dos dois estudos que declararam financiamento pela indústria farmacêutica, um apresentou resultado demonstrando que o uso de metilfenidato leva a progresso no desempenho escolar (Niederkirchner et al., 2011) enquanto outro indicou o contrário (Weiss et al., 1975). Portanto, a existência de um financiamento que implica em possível conflito de interesse parece não alterar a evidência produzida nesta revisão. Apesar de apresentar evidências favoráveis à efetividade do metilfenidato, o estudo de Niederkirchner et al. (2011) foi o único a dar visibilidade aos relatos de reações adversas, demonstrando que o percentual de usuários com relato de pelo menos uma reação cuja causalidade foi classificada como no mínimo possível (45,2 %) é bastante expressivo.

Apenas três estudos citaram reações adversas (Gökçen & Güleç, 2012;

Niederkirchner et al., 2011; Weiss et al., 1975), sendo que um deles o fez de maneira superficial (Gökçen & Güleç, 2012). A abordagem pouco cuidadosa dessa questão é preocupante porque o esclarecimento dos riscos associados ao uso de um medicamento é importante para avaliar riscos e benefícios do tratamento e embasar a tomada de decisão clínica. As reações adversas ao metilfenidato mais comumente relatadas na literatura são perda de apetite e insônia, que embora não sejam consideradas reações graves, podem ter impacto importante em crianças e adolescentes, os principais usuários do medicamento (Groenman, Schweren, Dietrich, & Hoekstra, 2017; Storebo et al., 2015). Problemas cardiovasculares e psiquiátricos, que podem ser graves, também são associados ao metilfenidato (DRUGDEX®, 2017). Assim, é necessário que haja maior vigilância em relação a aspectos de segurança na utilização do medicamento em estudos observacionais.

Outra lacuna identificada quanto aos aspectos de segurança foi que nenhum dos estudos apresentou informações sobre dependência ou abuso do metilfenidato, embora alertas sobre esse potencial do medicamento sejam difundidas (DRUGDEX®, 2017). O aumento da concentração de dopamina promovida pelo fármaco ocorre em áreas do cérebro que são as mesmas afetadas por drogas como a cocaína. Uma dessas áreas é o núcleo accumbens, parte do sistema límbico associado ao efeito estimulante e de euforia (Clemow & Walker, 2014; Freese, Signor, Machado, Ferigolo, & Barros, 2012).

Quatro estudos realizaram avaliações sobre o efeito de longo prazo do uso de metilfenidato (três a cinco anos) (Charles & Schain, 1981; Ercan et al., 2012; Frankenberger & Cannon, 1999; Weiss et al., 1975). Dentre os quatro, apenas o estudo com menor pontuação na escala NOS concluiu que o maior tempo de tratamento tem correlação positiva com a melhoria do desempenho acadêmico (Ercan et al., 2012). Portanto, as evidências analisadas parecem não suportar o uso do metilfenidato por longo prazo, pois não há garantia de resultados positivos sobre o desempenho acadêmico. Considerando-se a tendência atual de se avaliar o progresso ou crescimento acadêmico como processo, em detrimento da aferição pontual do desempenho acadêmico (Anderman,

Gimbert, O'Connell, & Riegel, 2015), esses estudos prolongados ganham ainda mais relevância.

Na revisão sistemática de ensaios clínicos mais completa da área publicada nos últimos anos (Prasad et al., 2013), o estudo incluído cujo acompanhamento foi mais prolongado durou vinte e oito semanas. O fato de nossa revisão incluir estudos (embora observacionais) que avaliaram o uso do metilfenidato por prazos mais longos, preenche essa lacuna de informação. Por outro lado, nós também não encontramos estudos com amostras expressivas. O estudo de maior tamanho amostral incluído nesta revisão conta com 66 participantes (na revisão de Prasad et al. o maior tinha 184).

A partir das metanálises de Prasad *et al.* (2013), comparando metilfenidato e placebo, concluiu-se que o medicamento aumenta em 11% a 15% a produtividade das crianças em sala de aula, porém, não leva a aumento significativo da acurácia. Nossos resultados indicam que é possível que o metilfenidato leve a alguma melhoria do desempenho acadêmico, mas devido às limitações dos estudos, não podemos afirmar que o medicamento seja realmente efetivo nesse contexto. Portanto, em seu conjunto, os resultados dessas duas revisões sistemáticas não apresentam evidências suficientes para suportar a recomendação do uso do metilfenidato para aprimoramento do desempenho escolar em estudantes com TDAH.

Assim como em nosso trabalho, na revisão sistemática de Storebo *et al.* (2015) ressalta-se o alto risco de viés dos estudos incluídos e a falta de evidências sólidas para embasar o uso do metilfenidato. E, embora se trate de uma revisão de ensaios clínicos que não avalia especificamente o desfecho desempenho acadêmico, pode-se constatar que a má qualidade dos estudos envolvendo o metilfenidato é um fator que limita as conclusões sobre sua eficácia e efetividade.

O desempenho acadêmico é um desfecho de avaliação complexa, pois está sujeito a diversos fatores de confusão (Allen, 2005; Anderman et al., 2015). Ele pode ser afetado por fatores psicológicos e emocionais; por outras intervenções como aulas particulares, acompanhamento psicopedagógico e

adoção de plano de estudos; por mudanças de comportamento e amadurecimento do estudante; e até mesmo por aspectos subjetivos relacionados ao professor avaliador. Embora alguns autores de estudos aqui incluídos tenham citado alguns desses fatores de confusão, nenhum deles os considerou em suas análises, o que traz mais uma limitação para a interpretação dos resultados.

A escala de avaliação da qualidade de estudos observacionais Newcastle – Ottawa aparenta ser de simples aplicação. Entretanto, foram necessárias adaptações expressivas em seu texto para minimizar possíveis subjetividades dos revisores nas análises. Com os devidos ajustes, a NOS permitiu boa comparabilidade entre os estudos quanto ao risco de viés. Porém, observou-se que ela não foi capaz de refletir determinadas limitações, abordadas na Tabela 5. Embora seja uma escala frágil, e não satisfatória para avaliação absoluta e individualizada dos estudos, em nossa experiência ela mostrou-se adequada como ferramenta para fins comparativos.

O expressivo número de artigos recuperados indica boa sensibilidade das estratégias de busca enquanto a não inclusão de estudos encontrados nas buscas manuais indica uma adequada especificidade das buscas eletrônicas. Durante o processo de seleção dos artigos, especialmente na fase da leitura do texto completo, notou-se que muitos estudos foram excluídos por apresentarem dados de maneira agregada. Alguns avaliavam a efetividade de estimulantes de maneira geral e não do metilfenidato isoladamente. Outros apresentavam os resultados do desempenho acadêmico associado a outras variáveis como comportamento, por exemplo. Como a apresentação de dados agregados pode levar a interpretações equivocadas e tendenciosas, a exclusão desses estudos proporciona resultados mais refinados.

Como limitação da presente revisão sistemática citamos a impossibilidade de acesso a determinados estudos. Embora tenhamos recorrido a diversos meios para acessar o texto completo dos artigos, não foi possível acessar dez deles. Esses artigos passaram para a fase de leitura do texto completo porque a análise dos seus títulos e resumos não nos permitiu a certeza de seu enquadramento nos critérios de exclusão. Porém, pela experiência adquirida

durante a fase seleção dos estudos, acreditamos que apenas um dos dez artigos não acessados teria real potencialidade de inclusão. Um dos autores desse artigo é autor dos dois artigos incluídos nessa revisão que se referem ao mesmo estudo. Portanto, é possível que os dados apresentados nesse artigo não acessado sejam referentes ao mesmo estudo, havendo grandes chances de não desviarem nossos resultados.

Devido a maior viabilidade de execução de pesquisas observacionais e tendo em mente um discurso fortemente estabelecido entre especialistas defendendo a efetividade do medicamento, ao propor esta revisão sistemática nós acreditávamos que encontraríamos estudos mais robustos e que nos oferecessem evidência fiável sobre a efetividade do metilfenidato na melhoria do desempenho acadêmico. Contudo, os estudos incluídos apresentam limitações metodológicas que inviabilizam o estabelecimento de uma conclusão a respeito do uso do medicamento para essa finalidade na prática médica. Eles também apresentaram grande heterogeneidade quanto ao delineamento, aos grupos de comparação, a idade dos participantes, as doses de metilfenidato, o tempo de acompanhamento e os critérios de avaliação do desempenho acadêmico, inviabilizando a realização de uma análise quantitativa dos resultados. Mesmo assim, conseguimos apresentar uma relevante discussão qualitativa das evidências científicas atuais, e estabelecemos o patamar em que se encontram as evidências em torno do assunto. A análise dos estudos disponíveis não nos permite recomendar o uso do metilfenidato para a melhoria do desempenho acadêmico, permanecendo a efetividade do medicamento como uma evidência a ser demonstrada. Mesmo considerando alguns estudos que indicam efetividade de seu uso no ambiente escolar em curto prazo, as evidências são muito frágeis e não fazem uma ponderação adequada dos riscos e benefícios do tratamento.

Quadro 1 – Estrutura de busca utilizada na base de dados MEDLINE (via Ovid)

1. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/	31. aptitude test*.mp.
2. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.mp.	32. student*.mp.
3. attention deficit hyperactivity disorder*.mp.	33. student dropout*.mp.
4. Hyperkinetic Syndrome.mp.	33. student dropout*.mp.
5. Attention Deficit Disorder.mp.	35. graduate records examination*.mp.
6. Minimal Brain Dysfunction.mp.	36. school performance.mp.
7. Hyperkinetic Disorder.mp.	37. academic performance.mp.
8. ADHD.mp.	38. academic competence.mp.
9. ADDH.mp.	39. academic achievement.mp.
10. attention deficit.mp.	40. academic impairment.mp.
11. (attention deficit and disruptive behavior disorders).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	41. academic functioning.mp.
12. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	42. learning.mp.
13. exp Methylphenidate/	43. scholar achievement.mp.
14. methylphenidate.mp.	44. schoolwork.mp.
15. Ritalin.mp.	45. classwork.mp.
16. Concerta.mp.	46. academic work.mp.
17. Methylin.mp.	47. school grade.mp.
18. Equasym.mp.	48. classroom.mp.
19. Phenidylate.mp.	49. college.mp.
20. Metadate.mp.	50. university.mp.
21. Ritalin SR.mp.	51. educational outcomes.mp.
22. Tsentedrin.mp.	52. grade retention.mp.
23. Centedrin.mp.	53. grade point average.mp.
24. Daytrana.mp.	54. student promotion.mp.
25. Ritaline.mp.	55. achievement test*.mp.
26. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	56. academic aptitude.mp.
27. exp Educational Measurement/	57. student evaluation.mp.
28. exp Aptitude Tests/	58. academic standards.mp.
29. exp students/ or exp student dropouts/	59. 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
30. educational measurement*.mp.	60. 12 and 26 and 59

Quadro 2 – Estrutura de busca utilizada na base de dados EMBASE

```
(('attention deficit disorder'/exp OR 'attention deficit disorder' OR 'attention deficit disorder with hyperactivity' OR 'attention deficit hyperactivity disorder*' OR 'hyperkinetic syndrome' OR 'minimal brain dysfunction' OR 'hyperkinetic disorder' OR adhd OR addh OR 'attention deficit' OR 'attention deficit and disruptive behavior disorders') AND ('methylphenidate'/exp OR methylphenidate OR ritalin OR concerta OR methylin OR equasym OR phenidylate OR metadate OR 'ritalin sr' OR tsentedrin OR 'centedrin' OR daytrana OR ritaline) AND ('academic achievement'/exp OR 'achievement test'/exp OR 'student'/exp OR 'academic achievement' OR 'achievement test*' OR 'student*' OR 'educational measurement*' OR 'aptitude test*' OR 'student dropout*' OR 'educational assessment*' OR 'school performance' OR 'academic performance' OR 'academic competence' OR 'academic impairment' OR 'academic functioning' OR 'learning' OR 'scholar achievement' OR schoolwork OR classwork OR 'academic work' OR 'school grade' OR 'classroom' OR 'educational outcomes' OR 'grade retention' OR 'grade point average' OR 'student promotion' OR 'academic aptitude' OR 'student evaluation' OR 'academic standards'))
```

Quadro 3 – Estrutura de busca utilizada na base de dados LILACS

```
tw:("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR ADHD OR "attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorders" OR "Hyperkinetic Syndrome" OR ADDH OR "Attention Deficit Disorder") AND tw:(methylphenidate OR Ritalin OR Concerta)
```

Quadro 4 – Estrutura de busca utilizada na base de dados PsycInfo

```
( Index Terms : ( " Academic Achievement" ) OR Index
Terms : ( " Academic Aptitude" ) OR Index Terms : ( "
Educational Measurement" ) OR Index Terms : ( "
Students" ) OR Any Field : ( " Academic Achievement" )
OR Any Field : ( " Academic Aptitude" ) OR Any Field :
( " Educational Measurement*" ) OR Any Field : ( "
Student*" ) OR Any Field : ( " aptitude test*" ) OR Any
Field : ( " student dropout*" ) OR Any Field : ( "
educational assessment*" ) OR Any Field : ( " graduate
records examination*" ) OR Any Field : ( " school
performance" ) OR Any Field : ( " academic performance"
) OR Any Field : ( " academic competence" ) OR Any
Field : ( " academic impairment" ) OR Any Field : ( "
academic functioning" ) OR Any Field : ( learning ) OR
Any Field : ( " scholar achievement" ) OR Any Field : (
" schoolwork" ) OR Any Field : ( classwork ) OR Any
Field : ( " academic work" ) OR Any Field : ( " school
grade" ) OR Any Field : ( classroom ) OR Any Field : (
" educational outcomes" ) OR Any Field : ( " grade
retention" ) OR Any Field : ( " grade point average" )
OR Any Field : ( " student promotion" ) OR Any Field :
( " achievement test*" ) OR Any Field : ( " student
evaluation" ) OR Any Field : ( " academic standards" )
) AND ( Index Terms : ( methylphenidate ) OR Any Field
: ( methylphenidate ) OR Any Field : ( ritalin ) OR Any
Field : ( concerta ) OR Any Field : ( methylin ) OR Any
Field : ( equasym ) OR Any Field : ( phenidylate ) OR
Any Field : ( metadate ) OR Any Field : ( centedrin )
OR Any Field : ( daytrana ) OR Any Field : ( ritaline )
) AND ( Index Terms : ( " Attention Deficit Disorder
with Hyperactivity" ) OR Index Terms : ( " Attention
Deficit Disorder" ) OR Any Field : ( " attention
deficit disorder" ) OR Any Field : ( " Attention
Deficit Disorder with Hyperactivity" ) OR Any Field : (
" attention deficit hyperactivity disorder*" ) OR Any
Field : ( " hyperkinetic syndrome" ) OR Any Field : ( "
minimal brain dysfunction" ) OR Any Field : ( "
hyperkinetic disorder" ) OR Any Field : ( adhd ) OR Any
Field : ( addh ) OR Any Field : ( " attention deficit"
) OR Any Field : ( " attention deficit and disruptive
behavior disorders" ) )
```

Quadro 5 – Estrutura de busca utilizada na base de dados ERIC

```
(("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR
"Attention Deficit Disorder" OR "attention deficit
hyperactivity disorder" OR "Hyperkinetic Syndrome" OR
"Minimal Brain Dysfunction" OR "Hyperkinetic Disorder"
OR ADHD OR ADDH) AND (Methylphenidate OR Ritalin OR
Concerta OR Equasym OR Metadate) AND ("academic
achievement" OR "student evaluation" OR "academic
standards" OR "educational measurement" OR "aptitude
tests" OR "students" OR "student dropouts" OR
"educational assessment" OR "graduate records
examination" OR "school performance" OR "academic
performance" OR "academic competence" OR "academic
impairment" OR "academic functioning" OR "learning" OR
"scholar achievement" OR "schoolwork" OR "classwork" OR
"academic work" OR "school grade" OR "classroom" OR
"educational outcomes" OR "grade retention" OR "grade
point average" OR "student promotion" OR "achievement
test*" OR "academic aptitude"))
```

Quadro 6 – Estrutura de busca utilizada na base de dados ProQuest

```
("attention deficit disorder" OR "attention deficit
hyperactivity disorder" OR "hyperkinetic syndrome" OR
"hyperkinetic syndrome" OR adhd OR addh OR "attention
deficit" OR "minimal brain dysfunction") AND
(methylphenidate OR ritalin) AND ("academic
achievement" OR "achievement test" OR "educational
measurement" OR "aptitude test" OR "student dropout" OR
"educational assessment" OR "school performance" OR
"academic performance" OR "academic competence" OR
"academic impairment" OR "academic functioning" OR
learning OR "scholar achievement" OR schoolwork OR
classwork OR "academic work" OR "school grade" OR
classroom OR "educational outcomes" OR "grade
retention" OR "grade point average" OR "student
promotion" OR "academic aptitude" OR "student
evaluation" OR "academic standards")
```

Tabela 1 – Versão adaptada da escala Newcastle-Ottawa para estudos de coorte (pontuação máxima: 9 estrelas)

Selection (Up to 4**** stars can be awarded)		
1) Representativeness of the exposed group:		
a. Truly representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (census or sample calculation and sampling plan presented)		*
b. Somewhat representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (multicentric study without sample calculation and sampling plan)		*
c. Selected group of users (e.g. convenience sample)		
d. No description of the derivation of the group		
2) Selection of the non-exposed group		
a. Drawn from the same community as the exposed group		*
b. Drawn from a different source		
c. No description of the derivation of the non-exposed group		
3) Ascertainment of exposure (methylphenidate):		
a. Secure record (e.g. school or medical records)		*
b. Structured interview or questionnaire		*
c. Written self reports		
d. No description		
4) Demonstration that outcome of interest (academic achievement) was clearly established at start of study		
a. Yes		*
b. No		
Comparability (Up to 2** stars can be awarded, one star for each item)		
1) Comparability of groups on the basis of the design or analysis		
a. Study controls for ADHD		*
b. Study controls for any additional factor (e.g. age, sex, cognition, Q.I., education placement)		*
Outcome (Up to 3*** stars can be awarded)		
1) Assessment of outcome		
a. Independent blind assessment		*
b. Outcome identification through school records		*
c. Self reports		
d. No description		
2) Was follow-up long enough for outcomes to occur		
a. Yes (at least one semester)		*
b. No		
3) Adequacy of follow up of cohorts		
a. Complete follow up – all subjects accounted for		*
b. Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias – small number lost - > 80% follow up, or description provided of those lost, keeping comparability between groups		*
c. Follow up < 80% and no description of those lost		
d. No statement		

Tabela 2 – Versão adaptada da escala Newcastle/Ottawa para estudos *before-and-after design* (pontuação máxima: 7 estrelas)

Selection (<i>Up to 3*** stars can be awarded</i>)	
1) Representativeness of the exposed group:	
a. Truly representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (census or sample calculation and sampling plan presented)	*
b. Somewhat representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (multicentric study without sample calculation and sampling plan)	*
c. Selected group of users (e.g. convenience sample)	
d. No description of the derivation of the group	
2) Ascertainment of exposure (methylphenidate)	
a. Structured interview or questionnaire	*
b. Secure record (e.g. school or medical records)	*
c. Written self-reports	
d. No description	
3) Demonstration that outcome of interest (academic achievement) was clearly established at start of study	
a. Yes	*
b. No	
Comparability (<i>Up to 1* star can be awarded</i>)	
1) Comparability before-and-after:	
a. There are not any confounding factors that could interfere in the outcome	*
b. There are confounding factors that could interfere in the outcome (e.g. special education services, psychotherapy)	
c. There is no description of possible confounding factors	
Outcome (<i>Up to 3*** stars can be awarded</i>)	
1) Assessment of outcome	
a. Independent blind assessment	*
b. Outcome identification through school records	*
c. Self reports	
d. No description	
2) Was follow-up long enough for outcomes to occur	
a. Yes (at least one semester)	*
b. No	
3) Adequacy of follow up of groups	
a. Complete follow up – all subjects accounted for	*
b. Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias – small number lost - > 80% follow up, or description provided of those lost	*
c. Follow up < 80% and no description of those lost	
d. No statement	

Tabela 3 – Versão adaptada da escala Newcastle/Ottawa para estudos transversais (pontuação máxima: 6 estrelas)

Selection (<i>Up to 3*** stars can be awarded</i>)		
1) Representativeness of the exposed group:		
a. Truly representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (census or sample calculation and sampling plan presented)		*
b. Somewhat representative of the average methylphenidate treated ADHD students in the community (multicentric study without sample calculation and sampling plan)		*
c. Selected group of users (e.g. convenience sample)		
d. No description of the derivation of the group		
2) Selection of the non-exposed group		
a. Drawn from the same community as the exposed group		*
b. Drawn from a different source		
c. No description of the derivation of the non-exposed group		
3) Ascertainment of exposure (methylphenidate)		
a. Structured interview or questionnaire		*
b. Secure record (e.g. school or medical records)		*
c. Written self-reports		
d. No description		
Comparability (<i>Up to 2** stars can be awarded</i>):		
1) Comparability of groups on the basis of the design or analysis:		
a. Study controls for ADHD		*
b. Study controls for any additional factor (e.g. age, sex, cognition, Q.I., education placement)		*
Outcome (<i>Up to 1* star can be awarded</i>)		
1) Assessment of outcome		
a. Independent blind assessment		*
b. Outcome identification through school records		*
c. Self reports		
d. No description		

Figura 1 – Fluxograma das etapas da revisão sistemática

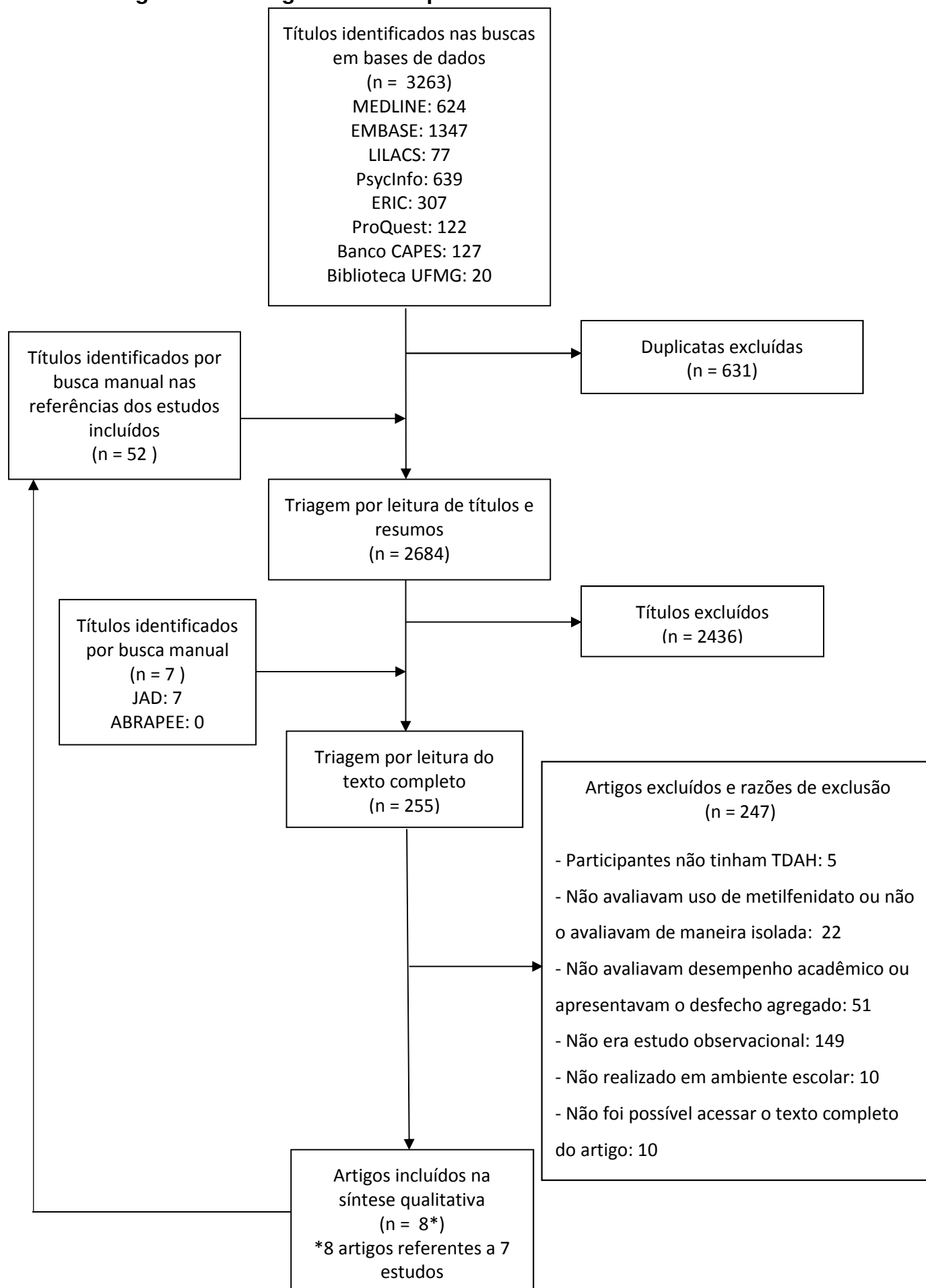


Tabela 4 – Resumo dos estudos incluídos na revisão

Desenho do estudo	Grupos de comparação (nº de pacientes em cada braço, tratamento a que cada grupo foi submetido e tempo de tratamento)	Idade dos participantes	Desempenho acadêmico (método de avaliação)	Resultados	Conclusão
1) (Weiss et al., 1975)					
COORTE. De 150 crianças atendidas em uma clínica de psiquiatria no período de 1962 e 1967, 3 grupos foram selecionados de acordo com o tratamento recebido: metilfenidato, clorpromazina ou nenhum medicamento. As crianças foram pareadas nos grupos de acordo com idade (ao início do estudo), escala de QI, classe socioeconômica e sexo. Elas foram comparadas quanto aos desfechos 5 anos após a avaliação inicial.	Comparação 1: Grupo 1: crianças hiperativas tratadas com metilfenidato (dose média de 30 mg/dia) por período médio 51 meses (n = 24). Grupo 2: crianças hiperativas tratadas com clorpromazina (dose média de 75 mg/dia) por período médio 30 meses (n = 22). Grupo 3: crianças hiperativas não tratadas com medicamento por mais de 4 meses (n = 20). Comparação 2: Grupo 1 (n = 24) / controles saudáveis (n = 24). vs. Grupo de crianças hiperativas que foram tratadas com diversos medicamentos, mas não utilizaram estimulante por mais de 6 meses - estudo de (Minde et al., 1971) (n = 37) / controles saudáveis (n = 37).	Idade média (anos): Grupo 1: 7,96 Grupo 2: 8,15 Grupo 3: 8,21	Comparação 1: Reprovação escolar (em uma ou mais séries) / Sucesso escolar (nenhuma reprovação). Comparação 2: Pontuação em todos os itens do boletim escolar e número de reprovações.	Comparação 1: Sem diferença significativa entre o número de crianças de cada grupo aprovadas em todas as séries escolares durante os 5 anos de acompanhamento. Contudo, no grupo 1 esse número foi ligeiramente maior. Comparação 2: Sem diferença significativa entre os dois pares de grupos, pareados quanto às notas em leitura, linguagem, aritmética, francês e soletragem. Os grupos controle apresentaram desempenho significativamente maior que os grupos de crianças hiperativas em leitura, linguagem, aritmética, francês e soletragem. Não houve efeitos de interação.	Não foi demonstrado que crianças hiperativas tratadas com metilfenidato por longo prazo obtiveram melhor desempenho acadêmico que as que foram tratadas com clorpromazina ou que não receberam medicamento.

Tabela 4 – Resumo dos estudos incluídos na revisão (continuação)

Desenho do estudo	Grupos de comparação (nº de pacientes em cada braço, tratamento a que cada grupo foi submetido e tempo de tratamento)	Idade dos participantes	Desempenho acadêmico (método de avaliação)	Resultados	Conclusão
2.1) (Alto & Frankenger, 1995)					
COORTE HISTÓRICA. A amostra total consistiu de 34 crianças de uma escola primária. Metade foi diagnosticada com TDAH e iniciou tratamento com metilfenidato entre o teste de performance da primeira e da segunda série. O grupo controle (crianças sem TDAH) foi estabelecido por pareamento de acordo com os seguintes critérios: mesmo sexo; posição escolar (mesma turma, tipo de programa); QI similar (variação de +/- 3) e mesma estrutura familiar.	Crianças com TDAH tratadas com metilfenidato em diferentes doses (10 a 40 mg/dia) por pelo menos 4 meses antes do segundo teste (n = 17) vs. crianças sem TDAH e não tratadas (n = 17)	7 - 8 anos	Testes de desempenho escolar da 1ª e da 2ª série (Iowa Test of Basic Skills – ITBS). ITBS é dividido em vários segmentos: leitura, análise de palavras, matemática, vocabulário e listening. Há também as pontuações compostas (básica e completa). A completa é constituída pela pontuação dos subtestes da pontuação composta básica mais os subtestes de listening e subtestes de conteúdos curriculares.	O subteste de matemática foi o único em que a taxa de aprendizado entre uma série e outra foi maior no grupo do metilfenidato, mas não alcançou significância estatística. Nos demais subtestes, não houve diferenças significativas nas taxas de aprendizado dos grupos. Houve correlação positiva entre as doses de metilfenidato e a diferença entre os resultados da 1ª e da 2ª série no subteste listening $r = 0,528$ ($p < 0,03$). Houve correlação negativa para o subteste de vocabulário $r = - 0,590$ ($p < 0,02$). Para os demais testes, não foram obtidas correlações significativas com as doses.	Os resultados não indicaram melhora do desempenho após a utilização do medicamento.
2.2) (Frankenger & Cannon, 1999)					
COORTE HISTÓRICA. Continuação do estudo anterior (Alto & Frankenger, 1995). A amostra consistiu de 26 das 34 crianças que participaram do estudo original.	Crianças com TDAH tratadas com metilfenidato (n = 13) vs. crianças sem TDAH e não tratadas (n = 13). Dose inicial: 5 a 10 mg - 2 x ao dia. Dose final: 15 a 20 mg - 2 x ao dia. Tempo de tratamento: 3,4 a 4 anos (todas as crianças do grupo tratado, com exceção de uma delas, tiveram aumento de dose nos últimos 4 anos.)	9 - 11 anos	Testes de desempenho escolar (Iowa Test of Basic Skills – ITBS) da 1ª, 2ª e 5ª série. Os subtestes considerados foram os de linguagem, leitura, vocabulário, matemática e pontuação composta completa (representa soma do desempenho da criança em todas as áreas).	O grupo tratado obteve pontuações médias menores em todos os testes nas três séries. A evolução dos resultados foi semelhante nos testes de linguagem, leitura e na pontuação composta, em que os grupos divergiram cada vez mais ao longo do tempo. Para o teste de vocabulário, foi observado um padrão semelhante de resultados, porém as divergências entre os grupos não foram tão expressivas. O teste de matemática foi o único em que as diferenças entre os grupos não se acentuaram ao longo do tempo, embora o déficit do grupo tratado em relação ao grupo controle tenha permanecido.	O uso do metilfenidato não levou a melhoria no desempenho acadêmico. O efeito observado foi oposto ao esperado, pois o grupo tratado aparentou ter resultados cada vez menores em relação ao grupo controle, apesar das doses de metilfenidato terem sido aumentadas ao longo do tempo. Se existe alguma evidência de benefício do medicamento sobre o desempenho acadêmico, esse seria apenas em curto prazo.

Tabela 4 – Resumo dos estudos incluídos na revisão (continuação)

Desenho do estudo	Grupos de comparação (nº de pacientes em cada braço, tratamento a que cada grupo foi submetido e tempo de tratamento)	Idade dos participantes	Desempenho acadêmico (método de avaliação)	Resultados	Conclusão
3) (Bezerra, 2014)					
COORTE. Comparação de um grupo de escolares com diagnóstico de TDAH e em uso de metilfenidato com um grupo de crianças sem TDAH. O grupo de estudo e o grupo controle foram estabelecidos partir de 355 estudantes de uma escola pública, do 2º ao 9º ano do ensino fundamental e da 1ª série do ensino médio.	Grupo de estudo (GE): estudantes do ensino fundamental com diagnóstico de TDAH, em tratamento com metilfenidato 10 mg de 1 a 2 x por dia, nos dias letivos (n = 12) Grupo controle (GC): crianças sem TDAH e com desenvolvimento típico para a idade (n = 45). Os grupos foram acompanhados por 8 meses (3 bimestres escolares).	Entre 7 e 10 anos e 11 meses: GE: 22% GC: 26% Entre 11 e 14 anos e 11 meses: GE: 65% GC: 63% Acima de 15 anos: GE: 13 % GC: 11 %	Boletim escolar: notas do 1º, 2º e 3º bimestre letivo das disciplinas de português, matemática, ciências, história e geografia. Índices reprovação escolar.	58,3% dos estudantes do GE foram reprovados na escola no ano letivo em que não receberam nenhum tratamento. Esse índice caiu para 16,7% no ano em que receberam tratamento farmacológico. O GE apresentou melhor desempenho quando em tratamento com metilfenidato em relação ao período anterior. Houve aumento geral significativo de 16,3% nas médias das disciplinas de Língua Portuguesa, Matemática, História, Geografia e Ciências. Mesmo em uso de metilfenidato, o desempenho GE foi inferior ao do GC. A média geral alcançada pelo GC foi 11,6% maior.	Estudantes em uso de metilfenidato melhoraram o desempenho escolar durante o período em tratamento, mas o desempenho não se equiparou aos de seus colegas do grupo controle de mesma idade e nível de ensino.
4) (Niederkirchner et al., 2011)					
BEFORE-AND-AFTER DESIGN. Crianças com TDAH que utilizaram atomoxetina, não obtiveram resposta adequada e fizeram transição para o tratamento com OROS-metilfenidato. Essas crianças foram então acompanhadas para avaliação dos resultados do novo tratamento. Durante o estudo foram realizadas 5 consultas: inicial, após 1, 3 e 6 semanas de tratamento e final (após 3 meses ou ao término precoce do tratamento).	Crianças com TDAH em uso de OROS-metilfenidato (n = 42). Dose inicial: 33,0 ± 17,7 mg/dia Dose (última consulta): 38,6 ± 17,6 mg/dia. Tempo médio de tratamento 79 ± 33,7 dias (mediana: 85 dias; amplitude 3 a 155 dias).	Média: 11,8 ± 3,0 anos Amplitude: 6 a 18 anos Mediana: 11,5 anos	Problemas associados ao dever de casa foram classificados em uma escala de 4 pontos (0 = nenhum; 1 = suave; 2 = moderado e 3 = intenso). Foi aplicado o Inventário para Avaliação da Qualidade de Vida em Crianças e Adolescentes (Inventory for Assessment of Quality of Life in Children and Adolescents - ILC), que inclui uma sub-escala para avaliação do desempenho escolar (1 = muito bom; 2 = bom; 3 = indefinido; 4 = ruim; 5 = muito ruim).	Ao final do estudo, houve redução significativa dos problemas associados ao dever de casa (diferença significativa entre a pontuação no início do estudo e ao final, p < 0,0001). Foi observada melhoria clínica relevante na sub-escala de avaliação do desempenho escolar do ILC (diferença significativa entre a pontuação no início do estudo e ao final, p < 0,05).	O uso de OROS-metilfenidato levou à melhoria do desempenho escolar e à redução dos problemas com o dever de casa, segundo avaliação dos participantes e dos pais.

Tabela 4 – Resumo dos estudos incluídos na revisão (continuação)

Desenho do estudo	Grupos de comparação (nº de pacientes em cada braço, tratamento a que cada grupo foi submetido e tempo de tratamento)	Idade dos participantes	Desempenho acadêmico (método de avaliação)	Resultados	Conclusão
5) (Gökçen & Güleç, 2012)*					
BEFORE-AND-AFTER DESIGN. Crianças que estavam na 7ª ou 8ª série da escola primária e que tiveram diagnóstico de TDAH no ano letivo de 2009/2010 em uma clínica de saúde mental infantil foram selecionadas para o estudo. Os critérios de inclusão foram: ter realizado o teste SBS antes de ter sido medicado, QI ≥ 80, e manutenção do uso regular de metilfenidato até o exame SBS de 2010.	Crianças com TDAH (n = 35): 30 utilizaram OROS metilfenidato na dose de 18 a 72 mg/dia e 5 utilizaram metilfenidato de ação rápida - 0,5 a 1,2 mg/kg/dia. Tempo médio de tratamento: 4,4 ± 2,7 meses	Média: 12,34 anos	Pontuação nos exames de nivelamento escolar (Level Determination Exams - SBS). O SBS é um teste de nivelamento realizado em escolas do sistema educacional turco. Para os estudantes da 7ª série, a pontuação obtida no exame SBS de 2010 foi comparada a de 2009 (6ª série). Para os estudantes da 8ª série, a pontuação obtida no exame SBS de 2010 foi comparada à média aritmética das pontuações dos anos de 2009 e 2008 (7ª e 6ª série, respectivamente).	91,4 % (n = 32) das crianças tiveram aumento e 8,6 % (n = 3) tiveram diminuição na pontuação do SBS. Notas médias pré-tratamento: 371,6 ± 48,9 Notas médias pós-tratamento: 401,9 ± 55,3 Diferença entre as médias considerada estatisticamente significativa (p < 0,001).	O tratamento com metilfenidato teve impacto positivo no resultado de exames de acesso ao ensino médio e na progressão escolar.
6) (Charles & Schain, 1981)					
TRANSVERSAL. 62 crianças com TDAH que haviam participado de um ensaio clínico metilfenidato x placebo durante 16 semanas, passaram por uma consulta de acompanhamento quatro anos após o término do estudo para verificar a evolução do quadro. Elas foram divididas em 5 grupos, de acordo com a duração do tratamento.	1) Não utilizaram estimulantes ou utilizaram por menos de 6 meses (n = 13). 2) Uso do medicamento com duração maior que 6 meses e menor que 2 anos (n = 10). 3) Uso do medicamento por 2 a 3 anos (n = 14). 4) Uso de medicamento por 3 a 4 anos, mas que suspenderam pelo menos um mês antes da consulta de follow-up (4 anos) (n = 13). 5) Crianças que continuavam tomando o medicamento até a consulta follow-up (n = 12).	Amplitude: 10 a 16 anos. Média: 12 anos e 3 meses. Desvio-padrão: 1 ano e 7 meses.	1) Relatório dos professores: percentual de alunos com resultados escolares abaixo do esperado (leitura, soletragem, matemática e redação). Percentual de alunos que repetiram alguma série, que estavam em classe de suporte especial e que recebiam tutoria. 2) Discrepância entre a idade da criança e sua performance no teste Peabody Individual Achievement Test (PIAT). 3) Discrepância entre série escolar da criança e sua performance no Wide Range Achievement Test (WRAT).	Não houve diferença entre os 5 grupos quanto aos resultados. As diferenças na duração do tratamento com estimulante não produziram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das variáveis analisadas. Além disso, não foram observadas tendências de melhoria no grupo que ainda estava em uso de medicamento (grupo 5).	Os efeitos benéficos do medicamento aparentemente ocorrem somente nos primeiros meses após o início do tratamento, o uso prolongado parece não produzir melhores desfechos.

*Os autores foram contatados para certificação das seguintes informações: doses de metilfenidato de ação rápida utilizadas, idade média dos participantes e notas médias pré-tratamento.

Tabela 4 – Resumo dos estudos incluídos na revisão (continuação)

Desenho do estudo	Grupos de comparação (nº de pacientes em cada braço, tratamento a que cada grupo foi submetido e tempo de tratamento)	Idade dos participantes	Desempenho acadêmico (método de avaliação)	Resultados	Conclusão
7) (Ercan et al., 2012)					
TRANSVERSAL. 60 crianças diagnosticadas com TDAH + Transtorno de Conduta (TC) ou Transtorno Opositor Desafiante (TOD) e tratadas, foram entrevistadas por telefone, 6 anos após terem participado de um estudo em que foram acompanhadas por 18 meses. Elas foram então divididas em grupos, de acordo com o tempo de duração do tratamento. A amostra do primeiro estudo era de 120 crianças e elas haviam sido divididas em dois grupos de tratamento: 1) metilfenidato + treinamento de pais; 2) apenas metilfenidato.	1) Menos de 15 meses (n = 22) 2) 15 - 45 meses (n = 21) 3) Mais de 45 meses (n = 17)	Média: 16,7 anos Desvio-padrão: 1,73	Resposta a questionário elaborado pelos autores sobre sucesso acadêmico (bom, moderado ou ruim) e reprovação escolar (sim ou não).	Sucesso acadêmico ($p < 0,001$): 1) Bom: 1/21, Mod: 4/21, Ruim: 16/21 2) Bom: 1/21, Mod: 3/21, Ruim: 17/21 3) Bom: 6/17, Mod: 9/17, Ruim: 2/17 Reprovação escolar ($p = 0,026$): 1) 11/21 - 52,4% 2) 6/21 - 28,6% 3) 2/17 - 11,8 % Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos parâmetros que avaliaram desempenho acadêmico.	Maior tempo de tratamento correlaciona-se positivamente com a melhoria do desempenho acadêmico.

Tabela 5 – Análise de vieses e limitações dos estudos com potencial de interferir nos resultados, indicados dos pelos autores dos estudos originais e identificados pelos revisores.

Autor, ano	Incluiu crianças com transtornos coexistentes ao TDAH?	Outras intervenções não farmacológicas como fator de confusão? Quais? (aula particular, terapia, etc)	Vieses/limitações apontados pelos autores	Vieses/limitações identificados pelos revisores	Autores declararam conflito de interesses?
(Weiss et al., 1975)	Crianças psicóticas, epilépticas ou com paralisia cerebral foram excluídas. Não foram dadas informações sobre outros transtornos. Avaliaram variáveis psiquiátricas (ajuste emocional, delinquência, relação mãe e filho e impressões da mãe sobre mudanças) e não houve diferença significativa entre os três grupos.	Não foram relatadas.	Os pacientes do grupo 1 passaram pelas avaliações 1 a 4 anos depois dos outros dois grupos. Porém, um dos psiquiatras estava presente nas avaliações dos três grupos e além disso foram feitos estudos de confiabilidade interobservadores para os demais psiquiatras. Os três grupos não eram equivalentes ao início do estudo e assim não seriam comparáveis. Há possibilidade de viés no grupo que recebeu clorpromazina e no grupo que não recebeu medicamento, pois a tendência parece ter sido incluir crianças com quadros menos graves nesses grupos. Crianças com quadros mais graves teriam recebido prescrição de estimulante. Reprovação escolar é uma medida bruta, pode não ser suficientemente sensível para detecção de melhora no desempenho acadêmico. Boletins escolares podem não ser confiáveis. Pode ser que a melhora no desempenho acadêmico só seja detectável se for dramaticamente afetada por um método de tratamento e que seja melhor avaliada em condições de laboratório.	O grupo 1 era originalmente composto por 50 crianças, das quais 18 utilizaram o metilfenidato por menos de 3 anos e por isso não foram incluídas no estudo atual. Elas não diferiram significativamente das crianças incluídas no estudo quanto ao grau de hiperatividade, sintomas (Peter Quay checklist), idade, QI (WISC) e classe socioeconômica. No entanto, por razões desconhecidas, foram consideradas pouco responsivas ao metilfenidato. Com isso, a amostra selecionada pode ser de crianças que já tinham apresentado boa resposta ao medicamento. Amostra pequena. Não foram relatadas outras intervenções não farmacológicas que poderiam ter interferido nos desfechos.	Não declararam. O estudo foi apoiado por uma bolsa concedida ao primeiro autor pela Ciba Pharmaceuticals.
(Alto & Frankenger, 1995)	Não informaram.	Sim. Crianças recebendo serviços de suporte para distúrbios de aprendizagem: 5 (30 %) no grupo do metilfenidato e 4 (24 %) no grupo controle. 2 crianças (12 %) do grupo do metilfenidato já haviam passado por programas de modificação de comportamento.	Estudo não randomizado.	Crianças do grupo controle não tinham TDAH. Alta variabilidade na dosagem do metilfenidato nas crianças em um mesmo grupo. Não informaram se as crianças tinham transtornos coexistentes.	Não declararam. A pesquisa foi apoiada por uma bolsa do Programa de Investigação e Atividades Criativas da Universidade UW-Eau Claire.

Tabela 5 – Análise de vieses e limitações dos estudos com potencial de interferir nos resultados, indicados dos pelos autores dos estudos originais e identificados pelos revisores (continuação)

Autor, ano	Incluiu crianças com transtornos coexistentes ao TDAH?	Outras intervenções não farmacológicas como fator de confusão? Quais? (aula particular, terapia, etc)	Vieses/limitações apontados pelos autores	Vieses/limitações identificados pelos revisores	Autores declararam conflito de interesses?
(Frankenberger & Cannon, 1999)	Não informaram.	Sim. Nos dois grupos houve crianças recebendo serviços de suporte para dificuldades no aprendizado e para dificuldades emocionais, aconselhamento, plano específico de gerenciamento de comportamento ou programa de educação especial.	Estudo não randomizado. O grupo de comparação é de indivíduos saudáveis, portanto, não é possível saber como seria o desempenho escolar das crianças com TDAH sem utilizar o metilfenidato. Amostra pequena. O subtipo e a gravidade do TDAH podem ser determinantes na efetividade do medicamento, porém essas questões não foram avaliadas.	Crianças do grupo controle não tinham TDAH. Alta variabilidade na dosagem do metilfenidato nas crianças em um mesmo grupo. Não informaram se as crianças tinham transtornos coexistentes.	Não declararam. Pesquisa foi apoiada por uma bolsa do Programa de Investigação e Atividades Criativas da Universidade UW-Eau Claire. Agradecimentos pela ajuda de Stephanie Doherty e Kelly Gonkse na produção do artigo.
(Bezerra, 2014)	1 criança apresentava transtorno desafiador de oposição, 1 dislexia e 1 síndrome de Tourette.	Nenhuma criança que utilizou metilfenidato fez tratamento psicoterápico concomitantemente. Outras possíveis intervenções que afetassem o desfecho não foram relatadas.	Estudantes provenientes de uma única escola e em número limitado.	Crianças do grupo controle não tinham TDAH. Um dos critérios de inclusão no grupo controle era não ter apresentado reprovação nos dois anos anteriores ao estudo. Isso inviabilizou a comparação entre os índices de reprovação dos grupos.	Não declararam. Estudo parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG).
(Gökçen & Güleç, 2012)	Autores informaram que não foram investigadas/diagnosticadas comorbidades psiquiátricas.	Não foram relatadas.	Notas escolares podem ter características diferentes nas diversas escolas, o que dificulta a generalização dos resultados. Ausência de grupo controle. Não foram investigadas/diagnosticadas comorbidades psiquiátricas.	Alta variação das doses utilizadas e uso de diferentes formas farmacêuticas do medicamento. Nenhum potencial fator de confusão nos resultados foi considerado ou discutido (apoio psicopedagógico, reforço escolar, etc).	Não foi feita declaração. Foi feito apenas um agradecimento pelo suporte de um professor.

Tabela 5 – Análise de vieses e limitações dos estudos com potencial de interferir nos resultados, indicados dos pelos autores dos estudos originais e identificados pelos revisores (continuação)

Autor, ano	Incluiu crianças com transtornos coexistentes ao TDAH?	Outras intervenções não farmacológicas como fator de confusão? Quais? (aula particular, terapia, etc)	Vieses/limitações apontados pelos autores	Vieses/limitações identificados pelos revisores	Autores declararam conflito de interesses?
(Niederkirchner et al., 2011)	12 crianças não tinham comorbidade, 8 tinham transtorno de conduta, 9 transtorno oppositor desafiante, 1 transtorno ansiedade, 4 transtorno obsessivo compulsivo e nenhuma fazia abuso de substâncias.	Não foram relatadas.	Estudo sem grupo controle e sem cegamento. Inclusão de pacientes com resposta insuficiente à tratamento prévio pode levar a uma tendência de observação de resultados positivos, por isso os resultados não devem ser generalizados.	11 crianças abandonaram o estudo precocemente: 6 por reações adversas, 1 por não adesão e 1 por perda de seguimento. Porém, foram feitas análises por intenção de tratar. Avaliação do desempenho acadêmico foi feita por meio de uma subescala de um questionário sobre qualidade de vida. Avaliação por meio de relato dos pais e participantes é frágil.	Sim, declararam que o estudo foi financiado pela Janssen-Cilag GmbH – Alemanha.
(Charles & Schain, 1981)	Não informaram se crianças com transtornos coexistentes foram incluídas. Apenas relataram que todas as crianças estavam em boa saúde física, embora 15 apresentassem alergias.	No relatório dos professores foi informado o percentual de crianças que estavam em classe de suporte especial e que recebiam tutoria.	Não apontaram potenciais vieses/limitações.	Não informaram sobre outros transtornos psiquiátricos. Os registros escolares estavam disponíveis apenas para 57 das 62 crianças. Os autores não informaram de qual dos grupos eram as 5 crianças com registros indisponíveis. Não foram descritas as posologias do medicamento. Grupos de comparação com amostras pequenas.	Não foi feita declaração.
(Ercan et al., 2012)	34 crianças tinham TDAH + TOD e 26 tinham TDAH + TC	Treinamento de pais.	Amostra pequena. Os casos eram relativamente graves por se tratarem de pacientes com TDAH e TC ou TOD em comorbidade. Assim, não é possível generalizar os resultados para pacientes que tem apenas TDAH. Entrevistas por telefone podem levar à subnotificação das informações.	Não ficou claro se o tratamento que prosseguiu era apenas com metilfenidato ou com metilfenidato + treinamento de pais.	Sim. Declararam não ter conflito de interesse.

Tabela 6 – Análise da qualidade dos estudos de coorte

Autor, ano	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE		DESFECHO			Pontuação
	Representatividade do grupo exposto	Seleção do grupo não exposto	Determinação da exposição (metilfenidato)	Demonstração de que o desfecho de interesse estava claramente estabelecido no início do estudo	Comparabilidade dos grupos com base no desenho ou análise		Avaliação do desfecho	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrência do desfecho	Adequação do seguimento dos grupos	
(Weiss et al., 1975)		*	*		*	*	*	*	*	7
(Alto & Frankenberger, 1995) / (Frankenberger & Cannon, 1999)	*	*	*	*		*	*	*	*	8
(Bezerra, 2014)		*	*			*	*	*	*	6

Tabela 7 – Análise da qualidade dos estudos before-and-after design

Autores, ano	SELEÇÃO			COMPARABILIDADE	DESFECHO			Pontuação
	Representatividade do grupo exposto	Determinação da exposição (metilfenidato)	Demonstração de que o desfecho de interesse estava claramente estabelecido no início do estudo	Comparabilidade dos grupos com base na análise	Avaliação do desfecho	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrência do desfecho	Adequação do seguimento dos grupos	
(Niederkirchner et al., 2011)	*	*	*				*	4
(Gökçen & Güleç, 2012)		*	*		*	*		4

Tabela 8 – Análise da qualidade dos estudos transversais

Autores, ano	SELEÇÃO			COMPARABILIDADE		DESFECHO	Pontuação
	Representatividade do grupo exposto	Seleção do grupo não exposto	Determinação da exposição (metilfenidato)	Comparabilidade dos grupos com base no desenho ou análise		Avaliação do desfecho	
(Charles & Schain, 1981)		*	*	*	*	*	5
(Ercan et al., 2012)		*	*	*	*		4

Tabela 9 - Estudos elencados de acordo com análise do risco de viés e resumo dos resultados

Autor, ano Desenho do estudo / Tamanho da amostra total	Avalia o uso do metilfenidato em longo prazo?	Conclusão: o metilfenidato é efetivo na melhoria do desempenho acadêmico?	Pontuação de acordo com a NOS
Alto & Frankenberger, 1995 / Frankenberger & Cannon, 1999 Coorte / n = 34	Sim	Não	8
Weiss, 1975 Coorte / n = 66	Sim	Não	7
Bezerra, 2014 Coorte / n = 57	Não	Sim	6
Charles & Schain, 1981 Tranversal / n = 62	Sim	Não	5
Gökçen & Güleç, 2012 <i>Before-and-after</i> / n = 35	Não	Sim	4
Niederkirchner et al., 2011 <i>Before-and-after</i> / n = 42	Não	Sim	4
Ercan et al., 2012 Tranversal / n = 60	Sim	Sim	4

REFERÊNCIAS

- Allen, J. D. (2005). Grades as Valid Measures of Academic Achievement of Classroom Learning. *Clearing House*, 78(5), 218.
- Alto, J. L., & Frankengerger, W. (1995). Effects of methylphenidate on academic achievement from first to second grade. *International Journal of Disability, Development and Education*, 42(3), 259-273. doi: 10.1080/0156655950420307
- Anderman, E. M., Gimbert, B., O'Connell, A. A., & Riegel, L. (2015). Approaches to academic growth assessment. *Br J Educ Psychol*, 85(2), 138-153. doi: 10.1111/bjep.12053
- Associação Americana de Psiquiatria (2014). *DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*: Artmed Editora.
- Baweja, R., Mattison, R. E., & Waxmonsky, J. G. (2015). Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? *Paediatr Drugs*, 17(6), 459-477. doi: 10.1007/s40272-015-0144-2
- Bezerra, C. S. G. B. (2014). *Interferência do cloridrato de metilfenidato no desempenho de escolares com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade*. (Tese de doutorado), Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina.
- Charles, L., & Schain, R. (1981). A four-year follow-up study of the effects of methylphenidate on the behavior and academic achievement of hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 9(4), 495-505.
- Clemow, D. B., & Walker, D. J. (2014). The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med*, 126(5), 64-81. doi: 10.3810/pgm.2014.09.2801
- Ercan, E. S., Kose, S., Kutlu, A., Akyol, O., Durak, S., & Aydin, C. (2012). Treatment duration is associated with functioning and prognosis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 22(2), 148-160.
- Frankengerger, W., & Cannon, C. (1999). Effects of Ritalin on academic achievement from first to fifth grade. *International Journal of Disability, Development and Education*, 46(2), 199-221. doi: 10.1080/103491299100632
- Freese, L., Signor, L., Machado, C., Ferigolo, M., & Barros, H. M. T. (2012). Non-medical use of methylphenidate: a review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 34, 110-115.
- Gökçen, C., & Güleç, M. (2012). Comparison of high school entrance exam scores of children with hyperactivity disorder before and after treatment: A retrospective evaluation. *Dusunen Adam*, 25(4), 353-357.
- Groenman, A. P., Schweren, L. J., Dietrich, A., & Hoekstra, P. J. (2017). An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf*, 16(4), 455-464. doi: 10.1080/14740338.2017.1301928
- Herzog, R., Alvarez-Pasquin, M. J., Diaz, C., Del Barrio, J. L., Estrada, J. M., & Gil, A. (2013). Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health*, 13, 154. doi: 10.1186/1471-2458-13-154

- Higgins, J. P. T., & Greens, S. (editors). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*: The Cochrane Collaboration.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., . . . Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Methylphenidate. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> (cited: Aug 31 2017).
- Minde, K., Lewin, D., Weiss, G., Lavigne, H., Douglas, V., & Sykes, E. (1971). The hyperactive child in elementary school: a 5 year, controlled, followup. *Except Child*, 38(3), 215-221.
- National Collaborating Centre for Mental Health (2009). National Institute for Health and Clinical Excellence: *Guidance Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. Leicester (UK): The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- Niederkirchner, K., Slawik, L., Wermelskirchen, D., Rettig, K., & Schäuble, B. (2011). Transitioning to OROS® methylphenidate from atomoxetine is effective in children and adolescents with ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(4), 499-508.
- Prasad, V., Brogan, E., Mulvaney, C., Grainge, M., Stanton, W., & Sayal, K. (2013). How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 22(4), 203-216. doi: 10.1007/s00787-012-0346-x
- Sandoval, A., Acosta, N., Crovetto, F., & León, M. (2009). Enfrentamiento terapéutico del trastorno por déficit atencional en una población infantil escolar perteneciente a la Región Metropolitana de Chile. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*, 47(1), 34-42.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 194(3), 204-211. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048827
- Storebo, O. J., Ramstad, E., Krogh, H. B., Nilausen, T. D., Skoog, M., Holmskov, M., . . . Gluud, C. (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*(11), Cd009885. doi: 10.1002/14651858.CD009885.pub2
- Takahashi, N., & Hashizume, M. (2014). A systematic review of the influence of occupational organophosphate pesticides exposure on neurological impairment. *BMJ Open*, 4(6), e004798. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004798
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994-1001. doi: 10.1542/peds.2014-3482

- Weiss, G., Kruger, E., Danielson, U., & Elman, M. (1975). Effect of long term treatment of hyperactive children with methylphenidate. *Canadian Medical Association Journal*, 112(2), 159-165.
- Wells G. A., Shea B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática é um método que consiste na identificação, avaliação, agregação e síntese das evidências científicas geradas por vários estudos com características semelhantes, a partir de critérios de elegibilidade predefinidos. É um estudo de alto poder de evidência, que busca resposta a uma pergunta específica para dar suporte à tomada de decisões na prática clínica (BRANT et al., 2010)

Embora tenha sido um método originalmente concebido para avaliação da eficácia de intervenções em saúde a partir de ensaios clínicos randomizados (ECR), passou a ser utilizado para responder a diferentes tipos de perguntas relacionadas às práticas de saúde e, assim, surgiram as revisões sistemáticas que agregam estudos de outros tipos de delineamento. Os estudos observacionais têm sido muito utilizados nos casos em que há limitações ou inviabilidade para mensurar a eficácia de uma intervenção em saúde a partir de ECR (O'NEIL et al., 2014), ou mesmo, como no caso desta revisão, que tem por objetivo a análise das evidências de efetividade, e não eficácia.

Quando os ECR não são realizáveis, por questões metodológicas ou éticas; quando as evidências provenientes deles são inadequadas, insuficientes ou não reportam desfechos raros ou de longo prazo (principalmente os relacionados a questões de segurança); ou quando eles não refletem aspectos do mundo real como o ambiente, a população, as comparações e a forma como a intervenção é aplicada (O'NEIL et al., 2014), a revisão das evidências produzidas em estudos observacionais se faz necessária. A presente revisão foi motivada com base em justificativas dessa categoria e alinha-se à tendência de identificação dos efeitos das intervenções em estudos não controlados, realizados em circunstâncias reais de uso do medicamento.

O desenvolvimento de uma revisão sistemática requer conhecimentos não somente sobre o próprio método, mas também sobre o desenho dos estudos a serem considerados na abordagem. Em nossa investigação, uma das dificuldades encontradas no processo foi a de classificação do desenho dos estudos incluídos na revisão, uma vez que seus autores não o declararam e

em muitos casos não houve clareza quanto a aspectos como a temporalidade das ocorrências e a direção das análises.

Esses problemas aparecem de forma sistemática no desenho metodológico dos estudos, principalmente quando levamos em consideração os cânones da metodologia epidemiológica. Ao aprofundar as análises dos artigos, vai-se percebendo um volume grande de estudos mal planejados e com resultados de pouca relevância. Embora tenhamos utilizado a escala NOS buscando estabelecer de modo objetivo a qualidade dos estudos, e tenhamos pontuado os estudos para fins didáticos, observamos, em análises subjetivas, que os estudos incluídos apresentaram problemas de qualidade, seja na metodologia, no planejamento, nas análises ou conclusões. Eles em geral mostram-se como estudos sem um desenho metodológico bem definido, mal planejados ou conduzidos, com análises e relato inadequados ou de difícil compreensão. É por razões como essas que cerca de 85 % das pesquisas são desperdiçadas (NACI; IOANNIDIS, 2015; THE REWARD ALLIANCE).

Notamos que existe grande acervo na literatura que trata de TDAH, uso de metilfenidato e desempenho acadêmico, porém poucas evidências conclusivas sobre sua efetividade são extraíveis. Observamos também que parcela considerável das pesquisas (as que foram excluídas no processo de seleção dos artigos) é direcionada para avaliar os efeitos do metilfenidato sobre os sintomas do transtorno e a melhoria de aspectos comportamentais. Contudo, é importante dar mais ênfase a desfechos mais contundentes, que tem maior impacto sobre o desenvolvimento e a autoestima do indivíduo.

Podemos nesse ponto fazer um paralelo com a discussão sobre desfechos clínicos e desfechos substitutos. O desfecho substituto é aquele que tem a finalidade de prever um desfecho clínico ou prognóstico. Porém, eles não devem ser usados como verdadeiros marcadores da doença se não houver evidência de sua validade (TWADDELL, 2009). O desempenho acadêmico pode ser entendido como um desfecho clínico no caso do TDAH. O fato do medicamento melhorar a atenção e a concentração (que podem ser compreendidos como desfechos substitutos), não necessariamente vai levar a aprimoramento do desempenho acadêmico. Isso foi constatado na revisão de

Prasad *et al.* (2013), que observou o aumento da concentração e da produtividade, porém não da acurácia (número de questões respondidas corretamente). Embora resultados positivos sobre os “desfechos substitutos” possam ser desejáveis no caso do TDAH, como em qualquer outra enfermidade, eles não são suficientes para atestar a efetividade do medicamento. Além disso, é importante avaliar a relação entre riscos e benefícios do tratamento para ponderar se o uso do medicamento é realmente a melhor alternativa. Entretanto, tanto as evidências sobre os benefícios quanto sobre os riscos são frágeis na literatura analisada.

Estudar um tema como esse nos leva a profundas reflexões que perpassam pela inerente intersecção entre saúde e questões sociais. É inegável que existam indivíduos com reais problemas psiquiátricos e que necessitam de tratamento medicamentoso. Porém, é necessário estimular o senso crítico de profissionais da saúde e da educação para que eles identifiquem se as crianças têm dificuldades na escola porque possuem um transtorno mental ou porque estão inseridas em um sistema educacional que não as acolhe, não respeita as diferenças ou não atende aos seus anseios. Se estamos diante algo próprio do objeto de ação da medicina ou diante de um típico mito do Prometeu. É necessário discutir se os diagnósticos do TDAH são acurados ou se estão enviesados pelas percepções de uma sociedade que dita moldes de comportamento. E, por fim, devemos questionar se o metilfenidato é utilizado com base em evidências que comprovem sua eficácia e segurança, ou em função de tendências medicalizadoras e da intensa publicidade da indústria farmacêutica (BATSTRA; FRANCES, 2012; MOYSÉS; COLLARES, 1997; PHILLIPS, 2006).

7 CONCLUSÃO

A heterogeneidade e as limitações metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão nos levam a inferir que uma conclusão adequada sobre a efetividade do metilfenidato no aprimoramento acadêmico de estudantes com TDAH é inviável a partir da literatura científica atual, apesar de tratar-se de um tema intensamente investigado em estudos observacionais nos últimos 50 anos.

A heterogeneidade dos estudos quanto ao delineamento, os grupos de comparação, a idade dos participantes, as doses de metilfenidato, o tempo de acompanhamento e os critérios de avaliação do desempenho acadêmico inviabilizou a realização de uma análise quantitativa dos resultados. Mesmo assim conseguimos desenvolver uma relevante discussão a partir da análise qualitativa e estabelecer o patamar da evidência científica atual em torno do assunto. Embora existam estudos que indiquem que o uso do metilfenidato em curto prazo possa aprimorar os resultados no ambiente escolar, as evidências são frágeis e não fazem uma ponderação adequada dos riscos e benefícios do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consultas / Medicamentos. Brasília, 2017. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=2893> >. Acesso em: 15/08/2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, ano VII, n. 23, p. 1-18, mar 2014.

ALLEN, J. D. Grades as Valid Measures of Academic Achievement of Classroom Learning. **Clearing House**, v. 78, n. 5, p. 218-223, 2005.

ALTO, J. L.; FRANKENBERGER, W. Effects of methylphenidate on academic achievement from first to second grade. **International Journal of Disability, Development and Education**, v. 42, n. 3, p. 259-273, 1995.

ANDERMAN, E. M. et al. Approaches to academic growth assessment. **Br J Educ Psychol**, v. 85, n. 2, p. 138-53, Jun 2015.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA (APA). **DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Artmed Editora, 2014. ISBN 9788582710890.

BATSTRA, L.; FRANCES, A. DSM-5 further inflates attention deficit hyperactivity disorder. **J Nerv Ment Dis**, v. 200, n. 6, p. 486-8, Jun 2012.

BAWEJA, R.; MATTISON, R. E.; WAXMONSKY, J. G. Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? **Paediatr Drugs**, v. 17, n. 6, p. 459-77, Dec 2015.

BEZERRA, C. S. G. B. **Interferência do cloridrato de metilfenidato no desempenho de escolares com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. 2014. Tese de doutorado Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina

BRANT, X. M. C. et al. **Evidence-Based Practice: Toward Optimizing Clinical Outcomes**. Springer Berlin Heidelberg, 2010. ISBN 9783642050251.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, 1998.

CHARACH, A. et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: **Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment**. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.

CHARLES, L.; SCHAIN, R. A four-year follow-up study of the effects of methylphenidate on the behavior and academic achievement of hyperactive children. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 9, n. 4, p. 495-505, Dec 1981.

CLEMOW, D. B.; WALKER, D. J. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. **Postgrad Med**, v. 126, n. 5, p. 64-81, Sep 2014.

ERCAN, E. S. et al. Treatment duration is associated with functioning and prognosis in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Klinik Psikofarmakoloji Bulteni**, v. 22, n. 2, p. 148-160, 2012.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Elements recommended for inclusion in Summaries of Product Characteristics for methylphenidate-containing medicinal products authorised for the treatment of ADHD in children aged six years and above and adolescents**. Londres: EMA, 2009.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2017. Disponível em: < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> >. Acesso em: 15/08/2017.

FRANKENBERGER, W.; CANNON, C. Effects of Ritalin on Academic Achievement from First to Fifth Grade. **International Journal of Disability, Development and Education**, v. 46, n. 2, p. 199-221, 1999

FREESE, L. et al. Non-medical use of methylphenidate: a review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 34, p. 110-115, 2012.

GÖKÇEN, C.; GÜLEÇ, M. Comparison of high school entrance exam scores of children with hyperactivity disorder before and after treatment: A retrospective evaluation. **Dusunen Adam**, v. 25, n. 4, p. 353-357, 2012.

GROENMAN, A. P. et al. An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Opin Drug Saf**, v. 16, n. 4, p. 455-464, Apr 2017.

HERZOG, R. et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, p. 154, Feb 19 2013.

HIGGINS, J. P. T. G., S. (Ed). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**: The Cochrane Collaboration 2011.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB). **Report 2014**. New York: United Nations. 2015. 114 p.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

MEDSCAPE. **Drugs & Diseases. Methylphenidate**. Disponível em: < <http://reference.medscape.com/drug/ritalin-sr-methylphenidate-342999> > Acesso em 15/08/2017.

Methylphenidate. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: < <http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> > Acesso em: 31/08/2017.

MINDE, K. et al. The hyperactive child in elementary school: a 5 year, controlled, follow up. **Except Child**, v. 38, n. 3, p. 215-21, Nov 1971.

MOYSÉS, M. A. A.; COLLARES, C. A. L. Inteligência Abstraída, Crianças Silenciadas: as avaliações de Inteligência. **Psicologia USP**, v. 8, p. 63-89, 1997.

NACI, H.; IOANNIDIS, J. P. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 55, p. 169-89, 2015.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (NCCMH). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: **Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults**. Leicester (UK): The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists., 2009.

NIEDERKIRCHNER, K. et al. Transitioning to OROS® methylphenidate from atomoxetine is effective in children and adolescents with ADHD. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 4, p. 499-508, 2011.

O'NEIL, M. et al. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. **Systematic Reviews**, v. 3, n. 35, p.1-8, 2014

PHILLIPS, C. B. Medicine Goes to School: Teachers as Sickness Brokers for ADHD. **PLOS Medicine**, v. 3, n. 4, p. e182, 2006.

PRASAD, V. et al. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 203-16, Apr 2013.

RAMTEKKAR, U. P. et al. Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 217-28.e1-3, Mar 2010.

RITALINA® (cloridrato de metilfenidato). Responsável técnico: Virginia da Silva Giraldi. São Paulo: Novartis Biociências S. A., 2013. Bula de medicamento.

SANTOS, L. D. F.; VASCONCELOS, L. A. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças: uma revisão interdisciplinar. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 26, p. 717-724, 2010.

SHAW, M. et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. **BMC Med**, v. 10, p. 99, Sep 04 2012.

SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 194, n. 3, p. 204-11, Mar 2009.

STOREBO, O. J. et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. Cd009885, Nov 25 2015.

TAKAHASHI, N.; HASHIZUME, M. A systematic review of the influence of occupational organophosphate pesticides exposure on neurological impairment. **BMJ Open**, v. 4, n.

6, p. e004798, Jun 24 2014.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1240-1250, 2016.

THE REWARD ALLIANCE. Increasing Research, Reducing Waste. Disponível em: < <http://researchwaste.net/> >. Acesso em: 27/08/2017.

THOMAS, R. et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. e994-1001, Apr 2015.

TWADDELL, S. Surrogate outcome markers in research and clinical practice. **Australian Prescriber**, v. 2009, n. 32, p. 47-50, 2009.

VANDE VOORT, J. L. et al. Impact of the DSM-5 attention-deficit/hyperactivity disorder age-of-onset criterion in the US adolescent population. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 53, n. 7, p. 736-44, Jul 2014.

WEISS, G. et al. Effect of long term treatment of hyperactive children with methylphenidate. **Canadian Medical Association Journal**, v. 112, n. 2, p. 159-165, 1975.

WELLS G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: < http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research**. Geneva: World Health Organization, 1993.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Protocolo da revisão sistemática registrado no *PROSPERO*
International Prospective Register of Systematic Reviews

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Academic achievement of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using methylphenidate: a systematic review

Joyce Faria, Cristiane Menezes de Pádua, Daniela Junqueira, Lilian Ferreira, Vivian Anício, Livia Duarte, Edson Perini

Citation

Joyce Faria, Cristiane Menezes de Pádua, Daniela Junqueira, Lilian Ferreira, Vivian Anício, Livia Duarte, Edson Perini. Academic achievement of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using methylphenidate: a systematic review. PROSPERO 2016 CRD42016038140 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016038140

Review question

To investigate the evidence for the effectiveness of treatment with methylphenidate in improving academic performance of students with ADHD.

Searches

An electronic search using indexed and free terms will be conducted in MEDLINE, EMBASE, LILACS, PsycINFO and ERIC.

Searches were also conducted in three grey literature databases: ProQuest Dissertations & Theses Global, CAPES Thesis and Dissertations Library and UFMG Thesis and Dissertations Digital Library

Citations of the included studies will also be checked to identify additional studies not retrieved by the electronic search.

There will be no restrictions by publication period or language.

Types of study to be included

Observational studies (cross-sectional, case-control, before-and-after design and cohort).

Condition or domain being studied

Academic achievement of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Participants/population

Students (from school or university) diagnosed with ADHD. There will be no restrictions on age.

Intervention(s), exposure(s)

We will include studies evaluating the use of methylphenidate for treating ADHD without restrictions on drug presentation or dosage.

Comparator(s)/control

Methylphenidate compared to a non-exposed control group, non-pharmacological alternatives or another drugs for the treatment of ADHD.

Context

Only studies conducted in a school or university environment will be included. Summer-school programs and other classroom settings will be admitted.

Studies of non-experimental designs conducted in clinics but referring to performance in the school environment, which data were obtained through interviews or data collection on student records may also be included.

Studies developed in simulated classrooms will be excluded.

Primary outcome(s)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Academic achievement.

Timing and effect measures

Timing and measurement approaches will be those defined by the authors.

Secondary outcome(s)

Adverse reactions.

Drugs addiction.

Timing and effect measures

Timing and measurement approaches will be those defined by the authors.

Data extraction (selection and coding)

The selection of the studies will be made in two steps by two independent reviewers. Disagreements will be resolved by consensus supported by a third reviewer. In the first stage, information from titles and abstracts will be screened to identify potentially relevant studies. In the second stage the potentially relevant papers will be read in full to select those that meet the predetermined inclusion criteria and the reasons for excluding studies from the review will be documented.

Data extraction will also be conducted by two reviewers independently and disagreements will be resolved by consensus supported by a third reviewer. When necessary, the authors of the studies will be contacted for clarification.

The following data will be extracted, checked and recorded:

Characteristics of studies:

- Objective;
- Design;
- Year and country of study;
- Number of participants in each arm;
- Duration of study or follow-up;
- Setting (school, university or other);
- Measurement approaches for assessing academic achievement;
- Losses to follow-up and reasons;
- Bias or limitations reported by the authors;
- Reported conflicts of interest;
- Other relevant information.

Characteristics of study population, ADHD and treatments:

- Age (average and age range);
- Sex;
- Age on ADHD diagnosis;
- Comorbidities;
- ADHD subtype;
- Diagnostic method;
- Methylphenidate dosage forms and strengths;
- Information about the treatment compared to methylphenidate (pharmacologic or non-pharmacologic);
- Time of previous use of methylphenidate or other treatment;
- Adverse reactions;
- Informations about methylphenidate addiction;
- Results of academic achievement measurement;
- Other relevant information.

Risk of bias (quality) assessment

Risk of bias assessment in the included studies will be done by two independent reviewers using the Newcastle-Ottawa quality assessment scale. Disagreements will be resolved by consensus supported by a third reviewer.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Strategy for data synthesis

The findings will be presented in a qualitative form in text and tables to summarize the characteristics of the included studies. The results of academic performance will be stratified according to study design.

If studies are sufficiently homogeneous in terms of design, comparator arms and academic achievement measures we will conduct a meta-analysis.

The heterogeneity of outcomes will be assessed using the I-squared test.

Analysis of subgroups or subsets

We will try to explain the source of heterogeneity by subgroup analysis. If applicable, this will be done according to the following criteria:

- Methylphenidate dosage forms and strengths;
- Treatment duration;
- ADHD subtype;
- Sex of participants;
- Age range of participants;
- Exclusion of low-quality studies.

Contact details for further information

Joyce Faria
joycecmelgacof@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Minas Gerais
www.ufmg.br

Review team members and their organisational affiliations

Ms Joyce Faria. Federal University of Minas Gerais
Dr Cristiane Menezes de Pádua. Federal University of Minas Gerais
Dr Daniela Junqueira. Federal University of Minas Gerais
Ms Lilian Ferreira. Patos de Minas College
Ms Vivian Anício. Federal University of Minas Gerais
Ms Livia Duarte. Federal University of Minas Gerais
Dr Edson Perini. Federal University of Minas Gerais

Anticipated or actual start date

01 June 2016

Anticipated completion date

31 March 2017

Funding sources/sponsors

School of Pharmacy, Graduate Program in Medicines and Pharmaceutical Assistance, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Conflicts of interest

None known

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Completed but not published

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Adolescent; Adult; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Child; Education; Educational Status; Humans; Methylphenidate; Students; Treatment Outcome; Young Adult

Date of registration in PROSPERO

03 June 2016

Date of publication of this version

04 September 2017

Revision note for this version

- We have included information about searches in grey literature databases.- One more author was added to the team.- The review status was updated.

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Revision note

- We have included information about searches in grey literature databases.- One more author was added to the team.- The review status was updated.

Versions

04 September 2017

04 August 2016

03 June 2016

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.