

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

RAISSA CAROLINA FONSECA CÂNDIDO

**METILFENIDATO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA O TRANSTORNO DO
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) EM ADULTOS – REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**Belo Horizonte
2018**

RAISSA CAROLINA FONSECA CÂNDIDO

**METILFENIDATO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA O TRANSTORNO DO
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) EM ADULTOS – 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 à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de Concentração: Medicamentos em populações

Orientadora: Prof^a Dr^a. Cristiane A. Menezes de Pádua

Coorientadora: Dr^a Daniela Rezende Garcia Junqueira

**Belo Horizonte
2018**

C217m Cândia, Raissa Carolina Fonseca.
Metilfenidato de liberaçãõ imediata para o transtorno do déficit de
atençãõ e hiperatividade (TDAH) em adultos – revisãõ sistemática /
Raissa Carolina Fonseca Cândia. – 2018.

145 f. : il.

Orientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.
Coorientadora: Daniela Rezende Garcia Junqueira.

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

1. Metilfenidato – Teses. 2. Transtorno do Déficit de Atençãõ e
Hiperatividade (TDAH) – Teses. 3. Revisãõ sistemática – Teses. I.
Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Junqueira, Daniela Rezende
Garcia 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

Metilfenidato de liberação imediata para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em adultos - Revisão Sistemática

RAISSA CAROLINA FONSECA CÂNDIDO

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 Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 13 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Orientadora
UFMG

Prof. Daniela Rezende Garcia Junqueira - Coorientadora (Participação à distância)
Universidade de Alberta/Canadá

Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu
UFMG

Prof. Sèrgia Maria Starling Magalhães
UFMG

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2018.

UFMG

Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. André Massensini

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Prof^a. Leiliane Coelho André

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Sub-Coordenadora

Prof^a. Juliana Alvares

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof^a. Juliana Alvares

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Discente Gabriela de Araújo Brum

*“[...] queres saber em que consiste o conhecimento?
Consiste em ter consciência tanto de conhecer uma coisa
Quanto de não a conhecer.
Este é o conhecimento”.*
(Confúcio)

*Dedico este trabalho ao Felipe, meu marido,
a melhor 'dupla' que eu poderia ter para
dividir a vida e para tornar essa realização
possível.*

*“Deverias chamar-te Claridade
Pelo modo espontâneo, franco e aberto
Com que encheste de cor meu mundo escuro”
(Vinícius de Moraes)*

AGRADECIMENTOS

Gratidão. Uma palavra pequena, mas carregada de significados. A caminhada até aqui não foi tão longa (embora um pouco maior do que o previsto), mas foram tantas pessoas pelo caminho, tantos desafios, tantas descobertas e amadurecimento que não faltam motivos para ser grata. Grata à Deus que desde a graduação vem abrindo portas inesperadas e cruzando meu caminho com o caminho de tantas pessoas generosas e inspiradoras. Aos meus pais por me ensinarem a ser grata pelas pequenas coisas e o quanto isso é importante para que vida seja vivida de uma forma mais leve, serena e feliz. Esse e tantos outros ensinamentos foram fundamentais para conclusão dessa etapa, tanto quanto os olhares e palavras de incentivo de vocês. Grata ao meu marido, Felipe, por me lembrar de ter serenidade nos momentos em que a dissertação parecia não ter fim e pela compreensão e companheirismo que tornam possível a realização dos sonhos. Seu amor, parceria e carinho me fortalecem. À minha irmã, Rebeca, pela capacidade genuína de sempre saber o que dizer e pelo olhar de incentivo que me inspira força e coragem. Grata à Dani, minha co-orientadora, que me trouxe esse projeto e desde quando nos conhecemos tem me apresentado com seus conhecimentos, sua amizade, seu tempo e com ótimas conversas pelo Zoom[®] (que ela também me apresentou!). Sem mencionar as oportunidades que eu nunca saberei como agradecer. À Cris, minha orientadora (e ótima companheira de viagem), pelas oportunidades, pela tranquilidade e por seu otimismo fundamentais para a conclusão desse trabalho. E também por ter recebido a mim e a esse projeto mesmo já estando comprometida com tantos outros projetos e pessoas. Às duas agradeço também pela energia e tempo dedicados nas últimas semanas para tornar a conclusão desse trabalho possível. E não haveria outra palavra que não gratidão para expressar meu sentimento a cada um dos alunos aos quais lecionei durante os estágios em docência. Talvez sem saber, vocês me ensinaram a cada aula como ser uma professora melhor e me deram fôlego para continuar nos dias difíceis do mestrado. Ao Cemed e a cada uma das pessoas com quem dividi reuniões de pauta, discussões sobre a faculdade, gargalhadas e lanchinhos de final de ano, minha eterna gratidão por terem me ajudado a me descobrir como profissional e pesquisadora. Ao professor Edson Perini por ter me aberto caminhos e, especialmente, por ter criado o Cemed e o Projeto Prometeu. Ao ISMP Brasil, nas pessoas do Mário, Tânia, Hessem e Mariana pelas tantas oportunidades e por contribuírem para aperfeiçoar o meu olhar sobre a segurança do paciente e o uso seguro de medicamentos. Minha gratidão ao Silas por sua gentileza e disponibilidade em nos ajudar a resolver qualquer questão relacionada ao programa de pós-graduação. Agradeço também à

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pelo fomento. E por fim, mas não menos importante, ao *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group*, nas pessoas de Joanne Wilson, Margaret Anderson e Olef Jakob Storebo, agradeço por acolherem nosso projeto e me proporcionarem tanto aprendizado e discussões tão ricas. Após tantas rodadas de discussão seria impossível sair do mestrado a mesma pessoa e pesquisadora que entrei. À Su Golder também sou grata por ter aceitado compor o nosso time e por sua contribuição fundamental na elaboração das estratégias de busca e realização das pesquisas nas bases de dados. E à Alexandra Elbakyan por seus esforços em tornar o conhecimento livre e acessível.

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como um transtorno de saúde mental, caracterizado por três sintomas principais: desatenção, impulsividade e hiperatividade, que afetam negativamente a vida do indivíduo. Os sintomas tendem a diminuir com o envelhecimento, mas podem persistir na adolescência e vida adulta, bem como surgir apenas nessa fase da vida. O tratamento farmacológico é considerado a primeira opção terapêutica para adultos com transtorno moderado ou grave, e o metilfenidato é o fármaco de primeira escolha. O uso do metilfenidato para o tratamento de adultos com TDAH é pouco documentado na literatura, e as evidências disponíveis são controversas, não sendo possível definir precisamente os benefícios e danos associados ao seu uso. Esse trabalho examinou o perfil de benefícios e danos do metilfenidato de liberação imediata para o tratamento do TDAH em adultos. Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, conforme a metodologia preconizada pela Cochrane para estudos de intervenção. Foram incluídos oito estudos envolvendo 515 participantes, com idades entre 18 e 60 anos. As doses de metilfenidato utilizadas variaram entre 5 mg/dia e 45 mg/dia e duração do tratamento entre 6 semanas a 6 meses. Em cinco estudos concluiu-se que o uso de metilfenidato em pacientes adultos diagnosticados com TDAH está associado a algum benefício. Contudo, todos os estudos incluídos apresentaram alto ou indefinido risco de viés e importantes limitações. Soma-se a isso a grande heterogeneidade encontrada entre os estudos no delineamento e na mensuração do desfecho. Logo, concluiu-se que não há evidências suficientes e conclusivas sobre a eficácia e segurança do uso do metilfenidato em indivíduos adultos com TDAH.

Palavras-chave: Metilfenidato. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Revisão Sistemática

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined as a mental health disorder characterized by three main symptoms: inattention, impulsivity and hyperactivity, which negatively affects the individual's social, academic or professional activities. Symptoms tend to decrease with aging, but may persist in adolescence and adulthood, or as well as arise only in this phase of life. Pharmacological treatment is considered the first therapeutic option for adults with moderate or severe disorder, and methylphenidate is the drug of first choice. The use of methylphenidate for the treatment of adults with ADHD is poorly documented in the literature, the available evidence is controversial and it is not possible to precisely define the benefits and harms associated with its use. This work evaluated the benefit and damage profile of immediate release methylphenidate for the treatment of ADHD in adults. For this, a systematic review of randomized controlled trials conducted according to the methodology recommended by the Cochrane for intervention studies. Eight studies involving 515 participants, aged between 18 and 60 years, were included. The doses of methylphenidate used ranged from 5 mg / day to 45 mg / day and duration of treatment between 6 weeks and 6 months. In five studies it was concluded that the use of methylphenidate in adult patients with ADHD is associated with some benefit. However, all included studies had high or undefined risk of bias and important limitations. This is due to the great heterogeneity found between the studies in the design and in the measurement of the outcome. Therefore, it is concluded that there is insufficient and conclusive evidence on the efficacy and safety of methylphenidate use in adult individuals with ADHD.

Key-words: Methylphenidate. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. Systematic Review

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 DESENVOLVIMENTO	14
2.1 Revisão da Literatura	14
2.1.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	14
2.1.1.1 Definição e classificação	14
2.1.1.2 Epidemiologia	14
2.1.1.3 Diagnóstico	15
2.1.1.4 Tratamento	20
2.1.2 Metilfenidato	21
2.1.2.1 Eficácia	23
2.1.2.2 Segurança	24
2.1.2.3 Situação regulatória	28
2.2 Justificativa	29
2.3 Objetivos	31
2.3.1 Geral	31
2.3.2 Específicos	31
2.4 Metodologia	32
2.4.1 Protocolo de Revisão Sistemática	32
2.4.2.1 Critérios de inclusão dos estudos	33
2.4.2.2 Estratégias de busca	35
2.4.2.3 Coleta de dados e análise	36
2.5 Resultados	39
2.5.2 Resultados das buscas e caracterização dos estudos	39
2.5.3 Desfechos benéficos avaliados nos ensaios clínicos controlados e randomizados	54
2.5.4 Desfechos nocivos avaliados nos ensaios clínicos controlados e randomizados	62
2.5.5 Estudos excluídos	70
2.6 Discussão	76
3 CONCLUSÃO	82
4 PUBLICAÇÕES	83
4.1 Publicações em periódicos	83
4.2 Trabalhos aprovados para apresentação em congressos	83
APÊNDICES	85
APÊNDICE A – Estrutura de busca para identificação de ensaios clínicos randomizados projetada para a base de dados MEDLINE (via Ovid)	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	134

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como um transtorno de saúde mental. Ele afeta negativamente as atividades sociais, acadêmicas ou profissionais do indivíduo e é caracterizado por três sintomas principais: desatenção, impulsividade e hiperatividade (Apa, 2013). Os sintomas tendem a diminuir com o envelhecimento, mas podem persistir na adolescência e na idade adulta em 40% a 50% dos indivíduos diagnosticados com TDAH na infância (NIMH, 2016; Sibley *et al.*, 2016). Em estudos recentes também foi demonstrado que os sintomas do TDAH podem aparecer apenas na idade adulta (Caye *et al.*, 2016).

O diagnóstico do TDAH baseia-se na presença de pelo menos seis dos dezoito sintomas indicativos de desatenção, hiperatividade e impulsividade listados no Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, 5ª Edição (DSM-5) (Apa, 2013), e também na Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID-10) (WHO, 1992). O diagnóstico também pode ser realizado com o apoio da *Adult ADHD Self-Report Screening Scale (ASRS)*, uma ferramenta de autorrelato desenvolvida para apoiar o diagnóstico em adultos. Ela é composta por um conjunto de perguntas estruturadas com base nos critérios do DSM-5 e sua sensibilidade e especificidade, quando aplicada para a detecção de sintomas de TDAH, foi considerada alta (Ustun *et al.*, 2017).

Para que um indivíduo seja diagnosticado com TDAH, os sintomas devem ser observados em diferentes situações do cotidiano e representar prejuízo para as atividades e tarefas regulares relacionadas a um ou mais contextos de vida (ex.: profissional, pessoal, acadêmica). Dependendo das características específicas de cada indivíduo e seu comportamento geral, os sintomas podem ocorrer em diferentes graus de intensidade (leve, moderado ou grave) e pode haver predominância de um ou outro sintoma (Apa, 2013).

O TDAH é classificado em quatro subtipos: tipo predominantemente desatento, predominantemente hiperativo, predominantemente impulsivo ou como um tipo combinado (em que todos os sintomas estão presentes, mas não há uma predominância clara entre eles). A desatenção caracteriza-se por uma distração na realização de tarefas ou grande dificuldade para se concentrar combinada com a falta de persistência, falta de sensação de planejamento e incapacidade de organizar tarefas ou coisas. A hiperatividade é a atividade motora excessiva em crianças e agitação em adultos. E a impulsividade é caracterizada pela tomada de decisões impensadas, sem julgamento ou conscientização das possíveis consequências ou riscos associados (Apa, 2013).

O transtorno é mais comum em crianças e adolescentes, população na qual a prevalência varia entre 3% e 7% (Polanczyk *et al.*, 2007; Thomas *et al.*, 2015). Em adultos, a prevalência observada é menor, variando entre 1,4% e 3,6% (Fayyad *et al.*, 2017). A prevalência média é estimada em 2,8% e parece estar associada ao nível de desenvolvimento econômico do país, sendo maior em países mais desenvolvidos economicamente (média de 3,3%) (Fayyad *et al.*, 2017). O TDAH é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino, com proporção de 2:1 a 9:1 em crianças e de 1,6:1 em adultos. Os sintomas de desatenção tendem a aparecer mais tardiamente em homens do que em mulheres e o subtipo de desatenção é o mais prevalente em adultos com TDAH (Apa, 2013; Cheng *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico é considerado a primeira opção terapêutica para adultos com TDAH moderado ou grave, sendo o metilfenidato o fármaco de primeira escolha (NICE, 2016). No entanto, conforme demonstrado em uma revisão sistemática recente, os benefícios do tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH não parecem ser superiores aos danos em pessoas tratadas com metilfenidato quando comparados com pessoas que recebem placebo ou nenhum tratamento (Storebo *et al.*, 2015).

No Brasil, a prescrição e uso do metilfenidato são autorizados para o tratamento do TDAH e da narcolepsia (Novartis, 2013), sendo o diagnóstico de TDAH o principal responsável pela prescrição e consumo do metilfenidato no país (Brasil, 2012). O medicamento é comercializado no país sobre os nomes Ritalina[®] e Concerta[®], e está disponível nas formas de liberação imediata e de liberação prolongada ou controlada. Somente em 2012 foram produzidas mais de 63 toneladas de metilfenidato, sendo os Estados Unidos o maior consumidor do medicamento e o Brasil o 7º maior consumidor de metilfenidato no mundo (INCB, 2013).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão da Literatura

2.1.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

2.1.1.1 Definição e classificação

O TDAH é definido como uma deficiência de saúde mental caracterizada por uma tríade de sintomas composta por desatenção, impulsividade e hiperatividade (Apa, 2013; NIMH 2016; Sibley *et al.*, 2016). Esses sintomas podem ser observados em diferentes graus de intensidade, a depender das características específicas de cada indivíduo, de seu comportamento geral e da predominância de um dos sintomas, podendo o TDAH ser classificado nos subtipos:

- desatento: há predominância da desatenção. O subtipo é caracterizado pela facilidade do indivíduo em se distrair ou necessitar de maior esforço para se concentrar na execução de tarefas, combinado com a falta de persistência, falta de senso de planejamento e incapacidade de organizar tarefas ou objetos;
- hiperativo: há predominância da hiperatividade, sendo observado um padrão de atividade motora excessiva em crianças e inquietação em adultos.
- impulsivo: há predominância da impulsividade. O sintoma se manifesta quando o indivíduo realiza ações ou atitudes sem julgamento ou consciência das possíveis consequências ou riscos associados; e
- combinado: todos os sintomas estão presentes e não há clara predominância de um deles (Apa, 2013).

O aparecimento dos sintomas geralmente tem início entre os três e seis anos de idade e tende a diminuir com o envelhecimento. Contudo, estima-se que em 40% a 50% dos indivíduos diagnosticados com TDAH na infância, os sintomas podem persistir durante a adolescência e a idade adulta (Sibley *et al.*, 2016). Em alguns casos, os sintomas de TDAH podem aparecer apenas na idade adulta (Caye *et al.*, 2016) e também podem estar associados ao surgimento e persistência de distúrbios secundários e outros transtornos psiquiátricos (NIMH, 2016; Cheng *et al.*, 2017; Fayyad *et al.*, 2017).

2.1.1.2 Epidemiologia

A prevalência de TDAH em adultos varia entre 1,4% e 3,6% (Fayyad *et al.*, 2017), sendo menor do que a prevalência observada em crianças e adolescentes (entre 3% e 7%) (Polanczyk *et al.*,

2007; Thomas *et al.*, 2015). Estima-se que a prevalência média de TDAH em adultos seja de 2,8% e parece estar associada ao desenvolvimento econômico do país, com ambientes mais desenvolvidos economicamente apresentando maiores prevalências (média de 3,3%) (Fayyad *et al.*, 2017). Diferenças na prevalência de prescrição e dispensação do metilfenidato também são observadas entre regiões de um mesmo país que possuem diferentes características socioeconômicas de acesso a serviços de saúde e medicamentos (Perini *et al.*, 2014).

Os critérios utilizados no diagnóstico parecem influenciar diretamente a variação observada nas estimativas da prevalência de TDAH (Polanczyk *et al.*, 2007; Thomas *et al.*, 2015). Em estudo de prevalência com indivíduos até 18 anos observou-se que as prevalências estimadas usando a terceira edição revisada do DSM foram de 2,4% a 3% mais baixas quando comparadas as prevalências estimadas usando a terceira ou quarta edições do DSM (Thomas *et al.*, 2015). Da mesma forma, as prevalências estimadas usando a CID-10 foram 4,1% menores em comparação com as prevalências estimadas usando o DSM-IV (Thomas *et al.*, 2015).

O TDAH é mais frequente no sexo masculino, com uma proporção variando de 2:1 a 9:1 em crianças e de 1,6:1 em adultos (Apa, 2013; Cheng *et al.*, 2017). Na infância, os indivíduos do sexo masculino são mais propensos a apresentar sintomas de hiperatividade/impulsividade, sendo frequentemente mais encaminhados ao diagnóstico clínico. Na fase adulta o contrário é observado, as mulheres estão mais propensas a receberem o diagnóstico de TDAH, uma vez que têm maior probabilidade de apresentar sintomas de desatenção. Além disso, os sintomas de desatenção tendem a aparecer muito mais tarde nos homens do que nas mulheres, sendo o subtipo desatento o mais prevalente em adultos com TDAH (Apa, 2013; Cheng *et al.*, 2017). O nível de escolaridade também parece estar associado a prevalência do transtorno, sendo a prevalência maior em indivíduos com baixa escolaridade (Fayyad *et al.*, 2017).

No Brasil, a prevalência geral de indivíduos com TDAH foi estimada em 5,8%, sendo que a prevalência entre indivíduos adultos variou entre 5,2% em indivíduos com 18 a 44 anos e 6,1% em indivíduos acima de 44 anos (Polanczyk *et al.*, 2007). Não encontramos na literatura científica nenhum estudo recente com estimativas de prevalência do TDAH no país.

2.1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de TDAH é realizado, principalmente, com base nos critérios estabelecidos na quinta edição do DSM-5 (Apa, 2013) ou na CID-10 (WHO, 1992). Ao todo, são estabelecidos cinco principais critérios diagnósticos e 18 situações indicativas de desatenção, hiperatividade

e impulsividade no DSM-5 (Quadro 1). Para que o diagnóstico seja realizado, ao menos seis dessas situações devem ser observadas por um período mínimo de seis meses, em um grau incompatível com o nível de desenvolvimento do indivíduo e em diferentes circunstâncias do cotidiano. Além disso, essas situações devem resultar em algum impacto negativo direto na execução de atividades e tarefas regulares nos âmbitos social, acadêmico e profissional. No caso de indivíduos com idade igual ou superior a 17 anos, a manifestação de cinco situações é suficiente para o diagnóstico (Apa, 2013).

QUADRO 1 – Critérios para o diagnóstico de TDAH estabelecidos no DSM-V

Critérios	
<p>A - Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2)</p>	<p>Situações</p> <p>(1) <i>Desatenção:</i></p> <p>a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades;</p> <p>b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;</p> <p>c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente;</p> <p>d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho;</p> <p>e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades;</p> <p>f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado;</p> <p>g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades;</p> <p>h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados);</p> <p>i. Esquece-se com frequência das atividades cotidianas.</p>

<p>(2) <i>Hiperatividade e impulsividade</i></p> <p>a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.</p> <p>b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado;</p> <p>c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado;</p> <p>d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente;</p> <p>e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”;</p> <p>f. Frequentemente fala demais;</p> <p>g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída;</p> <p>h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez;</p> <p>i. Frequentemente interrompe ou se intromete.</p>
B - Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.
C - Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes.
D - Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.
E - Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

Fonte: adaptado de *American Psychiatric Association*, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), 2013.

Os critérios estabelecidos no CID-10 (desordem hipercinética) para o diagnóstico diferem um pouco (Quadro 2). Também são estabelecidas 18 situações nas quais deve ser observada a tríade de sintomas, no entanto essas situações são divididas em três grupos e para que o indivíduo receba o diagnóstico ele deve apresentar desatenção em no mínimo seis situações do primeiro grupo, hiperatividade em no mínimo três situações do segundo grupo e impulsividade em pelo menos uma situação descrita no terceiro grupo (WHO, 1992).

QUADRO 2 – Critérios para o diagnóstico de TDAH estabelecidos no CID-10

Sintomas	Situações
Desatenção	<p>a. Frequentemente não dá muita atenção aos detalhes e / ou comete erros descuidados nos trabalhos escolares, no trabalho ou durante outras atividades;</p> <p>b. Frequentemente não consegue manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;</p> <p>c. Frequentemente parece não ouvir quando lhe é falado diretamente;</p> <p>d. Frequentemente não segue instruções e não consegue terminar o trabalho (não por causa do comportamento ou falha em entender as instruções);</p> <p>e. Frequentemente tem dificuldade em organizar tarefas e atividades;</p> <p>f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exigem esforço mental contínuo;</p> <p>g. Frequentemente perde objetos necessários para tarefas ou atividades;</p> <p>h. Frequentemente é facilmente distraído por estímulos (incluindo pensamentos não relacionados);</p> <p>i. Frequentemente é esquecido nas atividades diárias</p>
Hiperatividade	<p>a. Frequentemente fica inquieto, bate nas mãos ou pés ou se contorce no assento;</p> <p>b. Frequentemente deixa o assento em situações em que se espera que permaneçam sentados;</p> <p>c. Frequentemente corre ou sobe em locais inadequados (pode ser limitado a sentir-se inquieto);</p> <p>d. Frequentemente é incapaz de jogar ou se envolver em atividades de lazer em silêncio;</p> <p>e. Frequentemente exhibe padrão persistente de atividade motora excessiva não modificada pelo contexto social ou demandas.</p>
Impulsividade	<p>a. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes de uma pergunta ser concluída;</p>

	b. Frequentemente tem dificuldade em esperar por sua vez; c. Frequentemente interrompe ou se intromete; d. Frequentemente fala excessivamente sem responder adequadamente às restrições sociais.
--	--

Fonte: adaptado de *World Health Organization*, Classificação Internacional de Doenças 10ª edição, 1992.

Alguns profissionais e países ainda adotam os critérios estabelecidos na quarta edição do DSM (DSM-IV) para realização do diagnóstico de TDAH em crianças e adolescentes. O DSM-5 foi marcado por controvérsias e discussões no meio acadêmico e profissional, acerca do seu processo de revisão, objetivos e alterações de critérios diagnósticos e categorias (Wakefield, 2016). No que se refere ao TDAH, a revisão centrou-se em expandir os critérios para possibilitar o diagnóstico de indivíduos adultos (Wakefield, 2016). Para isso, aumentou a idade para o aparecimento dos primeiros sintomas para 12 anos; como já mencionado, reduziu o limiar diagnóstico para indivíduos com 17 anos ou mais; e modificou extensivamente a descrição das situações usadas no diagnóstico, de modo a enquadrar indivíduos adultos. Além disso, até a quarta versão, os critérios estabelecidos para o diagnóstico eram mais exigentes quanto a avaliação de evidências de prejuízo clínico no comportamento social, acadêmico e profissional do indivíduo (Apa, 1980; 1987; 1994). Sendo menos rigoroso em relação às evidências de prejuízo ao indivíduo, estima-se que o DSM-V resulte em muitos diagnósticos falso-positivos (Wakefield, 2016).

Uma vez definidos os critérios a serem adotados, mas independentemente de quais sejam, o diagnóstico do TDAH deve ser realizado por um médico especialista, a partir de uma avaliação psicológica completa do indivíduo e não ser baseado apenas em um único teste ou em escalas de classificação (NICE, 2016; Dynamed Plus, 2017). O uso de escalas de diagnóstico é considerado útil como instrumentos complementares, especialmente nos casos em que há dúvidas sobre os sintomas (NICE, 2016).

Atualmente, algumas ferramentas de entrevista clínica e escalas de avaliação, construídas a partir dos critérios diagnósticos estabelecidos no DSM e CID-10, estão disponíveis para auxiliar no diagnóstico do TDAH em adultos. A *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)* foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde e atualmente é a única ferramenta destinada ao suporte diagnóstico de indivíduos adultos, atualizada conforme os critérios estabelecidos no DSM-5 (Ustun *et al.*, 2017). A ASRS consiste em um conjunto de perguntas estruturadas composto por: uma pergunta para cada situação descrita no DSM para detecção da tríade de

sintomas e onze perguntas adicionais para avaliação de déficit na função executiva superior, considerada importante em indivíduos adultos com TDAH. A escala é curta, de fácil aplicação e demonstrou ter alta sensibilidade e especificidade quando aplicada à detecção de sintomas de TDAH em adultos (Ustun *et al.*, 2017). No Brasil, a adaptação transcultural de sua versão baseada no DSM-IV está disponível (Mattos *et al.*, 2006) e suas propriedades psicométricas para aplicação em pacientes brasileiros foram avaliadas como boas (Leite, 2011). No entanto, poucos estudos científicos relatam o uso da ASRS no país, o que dificulta mensurar o quanto ela tem sido utilizada na prática clínica brasileira (Leite, 2011).

A presença de multimorbidades nos indivíduos com TDAH é extremamente comum e o transtorno na infância frequentemente se sobrepõe a outros transtornos - como transtorno desafiador e transtorno de conduta - o que impõe um grau adicional de dificuldade no diagnóstico do espectro (Apa, 2013; NICE, 2016). Na idade adulta, o TDAH comumente coexiste com outras condições psiquiátricas, como ansiedade, depressão, tiques nervosos e deficiência intelectual (Kessler *et al.*, 2006; Cheng *et al.*, 2017), dificultando ainda mais o seu diagnóstico que apenas recentemente passou a ser considerado uma condição clínica válida nessa faixa etária (INCB, 2017).

2.1.1.4 Tratamento

O tratamento do TDAH pode envolver abordagens farmacológicas e não-farmacológicas. O tratamento farmacológico é considerado o tratamento de primeira linha para adultos com TDAH moderado ou grave, sendo o metilfenidato a primeira escolha (NICE, 2016). A segunda opção de tratamento farmacológico é a atomoxetina, um medicamento não estimulante que, devido ao seu baixo potencial de abuso, também é indicado como a primeira opção para tratar pacientes com transtorno comórbido por uso de substâncias. Uma opção de terceira linha inclui os medicamentos bupropiona, modafinil e desipramina. Outra opção de tratamento é a terapia comportamental cognitiva, uma abordagem não farmacológica, para pessoas que não respondem ou não toleram a terapia medicamentosa ou que optam por não usar medicamentos. Essa abordagem também pode ser usada em combinação com o tratamento farmacológico (Dynamed Plus, 2016; NICE, 2016).

O tratamento farmacológico consiste, principalmente, no uso de medicamentos psicoestimulantes, sendo o metilfenidato e a dexanfetamina amplamente recomendados para o tratamento de indivíduos com TDAH (Kolar *et al.*, 2008). O tratamento com metilfenidato deve ser prescrito e acompanhado por um médico especialista e deve incluir, antes e durante o uso

do medicamento, uma avaliação completa da saúde física e mental do paciente, com foco especial nos fatores de risco para os eventos adversos associados ao seu uso (NICE, 2016; CADDRA, 2014). Uma abordagem individualizada é extremamente importante no tratamento de adultos, com atenção especial às condições que coexistem com o TDAH. O objetivo deve ser oferecer a dose ideal do medicamento para que o paciente experimente os benefícios do tratamento, sendo exposto ao menor risco de danos, ou seja, o menor risco de eventos adversos (NICE, 2016).

A dose ideal de metilfenidato varia e deve ser estabelecida individualmente nas primeiras quatro a seis semanas, permitindo assim o tratamento dos sintomas e o manejo de eventos adversos (NICE, 2016). Recomenda-se que o tratamento inicial comece com doses baixas (5 mg, duas ou três vezes ao dia para preparações de liberação imediata e equivalente para outras preparações) e seja aumentado até que a dose necessária para cada paciente seja atingida (sendo que as doses máximas variam entre 60 mg e 100 mg/dia) (NICE, 2016; Novartis, 2013). A Dosagem Diária Definida (DDD) de metilfenidato recomendada pela Organização Mundial de Saúde é de 30 mg/dia para adultos (WHO, 2017).

Fatores como dose, tipo de formulação e a presença de transtornos comórbidos por uso de substâncias parecem modificar a eficácia do metilfenidato no tratamento de crianças e adultos com TDAH. Tem sido demonstrado que doses superiores a 77,4 mg/dia podem aumentar os benefícios do tratamento com metilfenidato, mas este efeito parece diminuir com o uso de formulações de liberação prolongada em pacientes com transtorno de uso de substâncias comórbidas. A duração do tratamento e a dosagem não estão relacionadas a qualquer benefício que possa ser experimentado por indivíduos com TDAH utilizando metilfenidato (Castells *et al.*, 2011).

2.1.2 Metilfenidato

Desde a década de 1930, medicamentos psicoestimulantes derivados anfetamínicos, como o metilfenidato e a dexanfetamina, são utilizados no tratamento de indivíduos com diferentes transtornos comportamentais, incluindo transtornos relacionados ao aprendizado, como é o caso do TDAH (Bradley, 1937; Warneke, 1990). Contudo, durante o período da 2ª Guerra Mundial, observou-se um aumento do consumo e abuso desses medicamentos entre os soldados em função, principalmente, dos efeitos desses medicamentos na manutenção do estado de alerta e na diminuição da fadiga (Warneke, 1990).

No final da década de 1950, observou-se o ressurgimento do interesse terapêutico no uso desses medicamentos com a utilização do metilfenidato no tratamento de crianças hiperativas e da dextroamfetamina no tratamento de adultos com síndrome do déficit de atenção (Warneke, 1990). Atualmente, o metilfenidato, a dextroamfetamina e a atomoxetina são os medicamentos recomendados para o tratamento farmacológico de indivíduos com TDAH (Kolar *et al.*, 2008).

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central de ação simpatomimética indireta, que apresenta um mecanismo de ação semelhante à dextroamfetamina (Sweetman, 2014). Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. No entanto, sabe-se que o metilfenidato atua facilitando a transmissão dopaminérgica e noradrenérgica inibindo os transportadores de dopamina e norepinefrina, diminuindo a receptividade e, conseqüentemente, aumentando a concentração extracelular de neurotransmissores (Volkow *et al.*, 2001; Engert e Pruessner, 2008; Schabram *et al.*, 2014). Há indícios de que indivíduos com TDAH têm um número maior de locais de ligação ao transportador de dopamina. Quando o metilfenidato se liga a esses receptores, ele impede a recaptação da dopamina e essa diminuição na disponibilidade dos receptores para conexão resulta em melhora clínica dos sintomas de TDAH (Dresel *et al.*, 2000). O aumento da dopamina na fenda sináptica em função da ação do metilfenidato resulta em melhora da atenção e menor distração, modulando o senso de motivação e interesse em realizar tarefas que, conseqüentemente, melhoram o desempenho (Volkow *et al.*, 2002).

Em modelos animais, observou-se que a inibição da recaptação de norepinefrina pelo metilfenidato é mais proeminente do que a observada em estudos anteriores, e pode resultar em melhorias persistentes nos sintomas de TDAH em pacientes tratados desde a adolescência até a idade adulta (Somkuwar *et al.*, 2015). Essa atividade simpatomimética está ligada a uma das maiores preocupações atuais em relação à segurança do uso do metilfenidato: o risco de efeitos adversos cardiovasculares associados ao medicamento (Heal e Pierce, 2006). A inibição da recaptação da norepinefrina, provavelmente, é responsável pelo aumento na pressão arterial e frequência cardíaca observado em pessoas que usam metilfenidato (Heal e Pierce, 2006).

O metilfenidato está disponível em diferentes tipos de formulação. Os tipos mais comuns de formulação utilizados são a liberação imediata e a liberação prolongada ou controlada. As formulações de liberação imediata, objeto deste trabalho, são absorvidas instantaneamente após a ingestão do comprimido ou cápsula. A concentração máxima do medicamento no sangue é alcançada em um curto período e o início da ação é rápido. As formulações de liberação prolongada são absorvidas mais lentamente. A concentração no sangue e os efeitos nos

organismos de um medicamento administrado por uma formulação de liberação prolongada são mantidos por um longo período de tempo (Perrie e Rades, 2012).

A biodisponibilidade oral do metilfenidato varia de 11% a 53%, com a concentração máxima sendo atingida em aproximadamente duas horas após a administração do fármaco, no caso da formulação de liberação imediata (Chan *et al.*, 1983; Wargin *et al.*, 1983). O tempo de meia-vida é inferior a 3 horas, o que apoiou a modificação nos protocolos de tratamento alterando a administração de metilfenidato de liberação imediata de uma vez ao dia para duas ou três vezes ao dia (Swanson e Volkow, 2002).

2.1.2.1 Eficácia

O uso de estimulantes é aparentemente eficaz na redução dos sintomas de TDAH, contribuindo para uma melhor produtividade no trabalho e uma diminuição no comportamento suicida (Mészáros *et al.*, 2009; Wigal *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2014). No entanto, os autores de uma revisão sistemática recente não conseguiram estabelecer se os benefícios do tratamento com metilfenidato são mais significativos do que os danos (comparados com placebo ou nenhum tratamento) no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH (Storebo *et al.*, 2015).

Em indivíduos adultos, também não está claro se o uso do metilfenidato no tratamento de adultos com TDAH é eficaz. Os achados na literatura são controversos e, além do número de estudos ser limitado com indivíduos nessa faixa etária, os estudos disponíveis foram realizados com amostras pequenas (Bouffard *et al.*, 2003; Spencer *et al.*, 2005). Exemplo dessa controvérsia é a definição de qual a melhor dose a ser recomendada para indivíduos adultos. Castells *et al.* (2011) observaram que a melhora dos sintomas do TDAH pareceu ocorrer de forma dose-dependente, já em outro estudo Bouffard *et al.* (2003) observaram que não houve influência da dose na melhora dos sintomas.

Os resultados de uma revisão sistemática comparando os benefícios do metilfenidato de liberação imediata versus metilfenidato de liberação prolongada no tratamento de TDAH em pacientes pediátricos permitiram compreender que a formulação de liberação prolongada tem um efeito modesto sobre a gravidade dos sintomas (Punja *et al.*, 2013). Quando o metilfenidato de liberação imediata foi comparado ao placebo em adultos com TDAH iniciado na infância, os pesquisadores observaram uma diferença significativa nos benefícios do metilfenidato de liberação imediata com uma estimativa de efeito de 78% contra 4% para o placebo (Spencer *et al.*, 1995). No entanto, embora a diferença encontrada nesse estudo de 1995 seja de alta relevância em termos de eficácia, um estudo mais recente não encontrou diferença significativa

entre o medicamento de liberação imediata e placebo (Kuperman *et al.*, 2001). Os motivos da variabilidade desses achados entre os estudos parecem estar relacionados à dose, ao tipo de formulação, ao regime de tratamento e a limitações metodológicas, porém tais motivos não estão claramente documentados na literatura (Castells *et al.*, 2011).

2.1.2.2 Segurança

O uso do metilfenidato está associado ao risco de surgimento de uma série de reações adversas (Quadro 3) (Novartis, 2013). Entre as mais comumente relatadas na literatura estão: problemas de crescimento estatural; problemas relacionados ao sono; diminuição do apetite; fadiga e cefaleia (Swanson *et al.*, 2004; Storebo *et al.*, 2015). No entanto, são as reações associadas aos sistemas cardiovascular e cerebrovascular que causam maior preocupação em profissionais da saúde, pacientes e agências regulatórias.

QUADRO 3 – Reações adversas associadas ao uso de metilfenidato

<p style="text-align: center;">Reações adversas muito raras (Ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam o medicamento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia); • Atividade anormal, humor deprimido; • Fala e movimentos corporais descontrolados (síndrome de Tourette); • Função hepática anormal, incluindo coma hepático; • Câimbras musculares.
<p style="text-align: center;">Reações adversas raras (Ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam o medicamento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desaceleração do crescimento (peso e altura) durante o uso prolongado em crianças; • Visão turva.
<p style="text-align: center;">Reações adversas comuns (Ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam o medicamento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Angústia emocional excessiva, inquietação, distúrbios do sono, excitação emocional, agitação; • Dor de cabeça, tonturas, sonolência; • Movimentos involuntários do corpo (sinais de tremor);

	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações na pressão arterial (geralmente aumento), ritmo cardíaco anormal, palpitações; • Tosse; • Vômitos, dor de estômago, indisposição estomacal; indigestão; dor de dente; • Alteração cutânea, alteração cutânea associada a coceira (urticária), febre, perda de cabelo; • Transpiração excessiva; • Dor nas articulações; • Diminuição do peso; • Sentir-se nervoso.
<p style="text-align: center;">Reações adversas muito comuns (Ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam o medicamento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de garganta e coriza; • Diminuição do apetite; • Nervosismo; • Dificuldade em adormecer; • Náusea, boca seca.
<p style="text-align: center;">Reações adversas graves</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inchaço dos lábios ou língua, ou dificuldade de respirar (sinais de reação alérgica grave); • Febre alta repentina, pressão arterial muito elevada e convulsões graves (Síndrome Neuroléptica Maligna); • Dor de cabeça grave ou confusão, fraqueza ou paralisia dos membros ou face, dificuldade de falar (sinais de distúrbio dos vasos sanguíneos cerebrais); • Batimento cardíaco acelerado; dor no peito; • Movimentos bruscos e incontroláveis (sinal de discinesia); • Equimose (sinal de púrpura trombocitopênica); • Espasmos musculares ou tiques;

	<ul style="list-style-type: none"> • Garganta inflamada e febre ou resfriado (sinais de baixa contagem de células brancas do sangue); • Movimentos contorcidos incontroláveis do membro, face e/ou tronco (movimentos coreatetoides); • Ver ou sentir coisas que não existem na realidade (alucinações); • Desmaios (convulsões, epilepsia, crises epiléticas); • Bolhas na pele ou coceiras (sinal de dermatite esfoliativa); • Manchas vermelhas sobre a pele (sinal de eritema multiforme).
<p style="text-align: center;">Outras reações que ocorreram com medicamentos contendo metilfenidato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças hematológicas: diminuição do número de células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). • Doenças do sistema imune: inchaço das orelhas (um sintoma de reação alérgica). • Distúrbios psiquiátricos: irritação, agressividade, alterações de humor, comportamento e pensamentos anormais, raiva, pensamentos ou tentativas de suicídio (incluindo suicídio), atenção excessiva ao ambiente, sentimento excepcionalmente animado, atividade aumentada e desinibida (mania), sentimento desorientado, alterações no desejo sexual, falta de sentimento ou emoção, fazer as coisas repetidamente, obsessão por alguma coisa, confusão, vício. • Distúrbios do sistema nervoso: fraqueza muscular temporária, perda da sensibilidade da pele ou outras funções do corpo devido a

	<p>uma falta temporária de suprimento sanguíneo no cérebro (déficit neurológico isquêmico reversível), enxaqueca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios oculares: visão dupla, pupilas dilatadas, dificuldade para enxergar. • Distúrbios cardíacos: parada de batimento cardíaco, ataque cardíaco. • Distúrbios vasculares: dormência dos dedos, formigamento e mudança de cor (do branco ao azul, depois vermelho) no frio (“fenômeno de Raynaud”). • Distúrbios respiratórios: garganta inflamada, falta de ar. • Distúrbios gastrintestinais: diarreia, constipação. • Distúrbios da pele: inchaço da face e da garganta, vermelhidão da pele, grandes manchas vermelhas na pele que aparecem algumas horas após tomar o medicamento. • Distúrbios musculoesqueléticos: dores musculares, espasmos musculares. • Distúrbios renais e urinários: sangue na urina. • Distúrbios do sistema reprodutor e da mama: inchaço das mamas em homens. • Distúrbios gerais: dor no peito, cansaço, morte súbita. • Investigações: sons anormais do coração.
--	---

Fonte: adaptado de *Novartis*, Bula Ritalina® e Ritalina LA®, 2013.

Em 2007, após décadas de comercialização do metilfenidato na Europa, relatos espontâneos de eventos adversos e análises de dados de ensaios clínicos motivaram a *European Medicines Agency (EMA)* a questionar alguns aspectos da segurança do uso do metilfenidato (Inglis *et al.*, 2016). Observou-se que pacientes em uso de metilfenidato podem, comumente, apresentar

alterações na pressão arterial superiores a 10 mmHg, e que a administração do medicamento pode exacerbar sintomas psicóticos ou maníacos preexistentes, provocar o aparecimento ou agravamento de comportamentos agressivos, e o aparecimento ou agravamento de tiques motores e verbais (EMA, 2009). O risco de aparecimento de tais eventos adversos deu origem ao programa de farmacovigilância “*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE)*”, que está em curso e pretende avaliar dentro de dois anos os efeitos em longo prazo do metilfenidato (Inglis *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado com 1.224 pacientes com idade ≤ 17 anos na Coreia do Sul, os autores avaliaram pacientes em uso do metilfenidato que apresentaram algum evento adverso cardiovascular, como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, arritmia, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca. Eles observaram um risco global importante de desenvolver arritmia associado ao uso de metilfenidato e, ainda, que o risco relativo de infarto do miocárdio e de desenvolvimento de arritmias cardíacas aumenta no período inicial logo após o início do tratamento com o medicamento. Entre os pacientes analisados, havia pacientes com cardiopatias congênitas, o que pode ter contribuído para os resultados obtidos. No entanto, esses resultados reforçam as recomendações da necessidade de uma avaliação minuciosa do paciente e da existência de risco cardiovascular aumentado do uso de metilfenidato por pacientes com histórico prévio de doenças nesse sistema (Shin *et al.*, 2016).

O uso do metilfenidato também está associado ao risco de dependência e abuso. Há evidências na literatura científica de que os efeitos do metilfenidato envolvem as mesmas regiões do cérebro relacionadas aos mecanismos de dependência química, induzindo níveis de dopamina no sistema límbico semelhantes aos níveis observados em consequência do uso de drogas de abuso (Freese *et al.*, 2012).

2.1.2.3 Situação regulatória

Em 1995, o metilfenidato foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso e comercialização nos Estados Unidos (FDA, 2018). Atualmente, seu uso é autorizado pelas principais agências regulatórias internacionais para o tratamento do TDAH e da narcolepsia (EMA, 2009; Novartis, 2017; Novartis Austrália, 2017), sendo o uso em adultos restrito em alguns países (EMA, 2009).

Devido ao potencial de causar dependência e abuso, o metilfenidato está listado entre as substâncias da lista II da Convenção de Substâncias Psicotrópicas da ONU realizada em 1971

(revisada em 27 de novembro de 1999) (United Nations, 2014) e é classificado como medicamento de uso controlado em muitos países (EMA, 2009; Novartis, 2017; Novartis Austrália, 2017). De acordo com as categorias de risco para a gravidez elaborada pela FDA, o metilfenidato é classificado na categoria C, uma vez que seu uso oferece risco de provocar ou induzir efeitos nocivos reversíveis no feto, sem necessariamente causar alguma malformação (Novartis, 2013).

No Brasil, o metilfenidato foi aprovado em 1998 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de crianças (maiores de 6 anos de idade) e adolescentes com TDAH e adultos com narcolepsia (Novartis, 2013), sendo o diagnóstico de TDAH o principal responsável pela prescrição e consumo do medicamento no país (BRASIL, 2012). Conforme determinado na Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde nº344, de 12/05/1998, e na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº22, de 15/02/2001, da Anvisa, o metilfenidato é classificado na lista A3 (psicotrópicos), junto a substâncias como a metanfetamina (“ice”) e o dronabiol (princípio alucinógeno da maconha), além de outras substâncias indutoras de dependência. Devido a essa classificação, a prescrição, a comercialização e a dispensação de metilfenidato em todo o território brasileiro estão sujeitas à notificação A de coloração amarela (Brasil, 1998; Brasil, 2001).

2.2 Justificativa

A produção e, conseqüente, consumo do metilfenidato no mundo tem aumentado significativamente nos últimos anos. A produção global de metilfenidato passou de 62 toneladas em 2014 para 74 toneladas em 2016, sendo os Estados Unidos, o Reino Unido e a Irlanda os principais produtores. O Brasil figura entre os cinco países que relataram produção superior a 100 kg nesse mesmo ano, tendo produzido 143 kg de metilfenidato (INCB, 2017). Estima-se que o consumo de metilfenidato se tornará cada vez maior nos próximos anos, especialmente entre os adultos, frente ao crescente reconhecimento do TDAH nessa faixa etária como condição clínica que requer tratamento, e em função do preocupante uso indevido de medicamentos contendo metilfenidato (McCabe *et al.*, 2005; Dupont *et al.*, 2008).

As evidências disponíveis sobre o uso do metilfenidato em adultos são controversas e incompletas, não sendo possível definir precisamente os reais benefícios e danos relacionados ao seu uso nessa população (Maidment, 2003; Wilens, 2003). Enquanto o uso do metilfenidato no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes é amplamente avaliado em ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises (Hanwella *et al.*, 2011; Charach *et al.*, 2013; Punja *et al.*,

2013; Reichow *et al.*, 2013; Kambeitz *et al.*, 2014; Storebo *et al.*, 2015; Maia *et al.*, 2017), o mesmo não se observa para o tratamento de adultos com TDAH. Diante disso, o uso do medicamento nessa faixa etária não é aprovado em muitos países (EMA, 2009).

Contrariando a situação regulatória do medicamento, o tratamento de adultos com TDAH usando metilfenidato é uma recomendação comum nos principais *guidelines* e diretrizes no mundo (Apa, 2013; NICE, 2016; CADDRA, 2014). Entre as formulações disponíveis para comercialização, as formulações de liberação imediata são as mais utilizadas por apresentarem menor custo quando comparadas as opções de liberação modificada (Brasil, 2014). No Brasil, o metilfenidato não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas sua formulação de liberação imediata é ofertada pelas esferas municipais ou estaduais do sistema em algumas localidades (Bauru, 2014; São Paulo, 2016; Blumenau, 2017; Espírito Santo, 2018).

O perfil de segurança do metilfenidato é outro aspecto crítico com relação a sua utilização. O uso do medicamento não é recomendado em pacientes portadores de uma série de condições clínicas, com destaque para doenças cardíacas e transtornos psiquiátricos pré-existentes, e está associado ao risco de reações adversas importantes (EMA, 2009; Novartis, 2013). Recentemente, foi observado que o uso desse medicamento pode estar associado a eventos adversos graves que justificam sua desprescrição e inspiram cautela em sua prescrição para pacientes mais susceptíveis a danos. Contudo, ainda não foi possível estimar com precisão o real risco de eventos adversos aos quais os pacientes em uso do medicamento estão realmente expostos (Storebø *et al.*, 2018), especialmente em indivíduos adultos.

A avaliação dos benefícios e danos associados a uma intervenção em saúde é crucial para dar suporte à tomada de decisão na prática clínica, promovendo um tratamento mais eficaz e seguro ao paciente. Em geral, os efeitos adversos associados às intervenções de saúde são as principais causas de morbidade e mortalidade em muitos países e são responsáveis por encargos econômicos significativos. Portanto, é essencial resumir esses resultados em uma revisão sistemática, permitindo assim decisões balanceadas de saúde (Zorzela *et al.*, 2016; Loke *et al.*, 2011). No caso do metilfenidato essa avaliação torna-se especialmente importante tendo em conta os potenciais efeitos nocivos associados ao seu uso (Storebø *et al.*, 2018) e a escassez de dados disponíveis sobre os benefícios de seu uso por indivíduos adultos.

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de uma avaliação das evidências disponíveis sobre os efeitos benéficos e danosos associados ao uso do metilfenidato em pacientes adultos com

TDAH. Para isso propõe-se a avaliação dos efeitos benéficos e nocivos do metilfenidato de liberação imediata relatados em ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs). A contribuição desse trabalho é examinar o perfil de benefícios e danos do metilfenidato nessa formulação para o tratamento do TDAH em adultos, de acordo com uma abordagem metodológica rigorosa (Higgins *et al.*, 2011) e as diretrizes PRISMA (Liberati *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2015).

2.3 Objetivos

2.3.1 Geral

Avaliar as evidências de eficácia e segurança do metilfenidato em formulação de liberação imediata no tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH em uma revisão sistemática da literatura.

2.3.2 Específicos

- Elaborar um protocolo de revisão sistemática para avaliar em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais a eficácia e danos do metilfenidato em formulação de liberação imediata no tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH;
- Identificar, em ensaios clínicos controlados e randomizados, e descrever evidências sobre a eficácia e os efeitos adversos relacionados ao uso de metilfenidato em formulação de liberação imediata no tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH;

2.4 Metodologia

2.4.1 Protocolo de Revisão Sistemática

Os padrões metodológicos preconizados para o desenvolvimento de uma avaliação sistemática de evidências científicas sobre os efeitos benéficos e nocivos de um tratamento em saúde estabelecem a elaboração e publicação do protocolo ou detalhamento dos métodos da revisão sistemática proposta como primeira etapa de desenvolvimento do estudo.

O título desta revisão sistemática foi registrado na *Cochrane* e o protocolo desenvolvido em parceria com o *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems (CDPLP)* (<https://dplp.cochrane.org/>), grupo temático de revisão da *Cochrane* dedicado ao desenvolvimento de protocolos e revisões sistemáticas sobre:

- Problemas de desenvolvimento e psicossociais da infância e adolescência, incluindo delinquência juvenil;
- Problemas de aprendizagem (incluindo, mas não se limitando a dificuldades de aprendizagem) ao longo da vida; e
- Transtornos de personalidade e adultos infratores.

O título e escopo inicial do projeto foram aceitos pelo CDPLP em 13 de outubro de 2016, e a primeira versão do protocolo foi finalizada em 09 de dezembro de 2016. Entre janeiro de 2017 a abril de 2018, o protocolo foi submetido a sete etapas de revisão realizadas por três revisores externos, três etapas de revisão conduzidas pelo editor associado Dr. Ole Jakob Storebø e quatro etapas de revisão das estratégias de busca conduzidas pela especialista de informação do

CDPLP. Por fim, o protocolo passou pela etapa de revisão textual e edição final, tendo sido aprovado para publicação em 19 de abril de 2018.

O artigo apresenta de forma detalhada o delineamento metodológico desenvolvido para o exame do perfil de benefícios e efeitos nocivos do metilfenidato de liberação imediata para o tratamento do TDAH em adultos. O artigo está publicado na The Cochrane Library segundo a citação:

- Cândido RCF, Golder S, Menezes de Padua CA, Perini E, Junqueira DR. **Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD013011. DOI: 10.1002/14651858.CD013011.

protocolo da revisão sistemática (Apêndice A) está sistematizado com considerações a respeito dos resultados que são foco dessa dissertação.

2.4.2.1 Critérios de inclusão dos estudos

Tipos de estudos

Incluímos ECR com delineamento paralelo ou cruzado (ensaios cruzados foram considerados somente quando a ordem de recebimento das intervenções foi randomizada).

Tipos de participantes

Adultos com 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de TDAH de acordo com o Diagnóstico e Manual Estatístico de Distúrbios Mentais (DSM) Terceira edição (DSM-III) (Apa, 1980), Terceira edição revisada (DSM-III-R) (Apa, 1987), Quarta Edição (DSM-IV) (Apa, 1994) ou Quinta edição (DSM-5) (Apa, 2013), ou com diagnóstico de transtornos hipercinéticos de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados, Nona Revisão (CID-9) e Décima Revisão (CID-10) (WHO, 1992).

Tipos de intervenção

Metilfenidato de liberação imediata. Não foram feitas restrições quanto à dose do medicamento.

Comparação

Comparamos o metilfenidato de liberação imediata administrado em qualquer dose como parte de qualquer regime de tratamento com placebo ou outras intervenções farmacológicas.

Desfechos

Os desfechos de interesse previstos no protocolo são:

Desfechos primários

1. Sintomas do TDAH.

Alterações na hiperatividade, impulsividade e desatenção como sintomas de TDAH, medidos em curto (dentro de seis meses) e longo prazo (mais de seis meses), com base em avaliação clínica por um médico ou por autorrelato, medido por qualquer escala clínica validada relatada nos ensaios.

2. Efeitos adversos graves.

Número de efeitos adversos graves e eventos relacionados. Definem-se efeitos adversos graves, qualquer efeito adverso com consequências médicas graves, incluindo morte; risco de vida; internação hospitalar, internações prolongadas ou hospitalização resultada de qualquer evento médico importante que possa pôr em perigo a vida do paciente ou que exigiu intervenção para prevenção; e incapacidade persistente ou significativa (Singh, 2015). Todos os outros eventos adversos foram classificados como efeitos adversos não graves.

Desfechos secundários

1. Mudanças gerais do estado mental.

Alterações nas medidas de depressão, ansiedade ou outros sintomas psiquiátricos e avaliações de funcionamento, medidas em curto (dentro de seis meses) e longo prazo (mais de seis meses), com base na avaliação clínica por um médico ou por auto-relato, medido por qualquer escala clínica validada relatada nos ECR.

2. Efeitos adversos não graves, incluindo piora dos sintomas (definidos como alterações prejudiciais nos sintomas do TDAH em qualquer escala clínica validada relatada nos ensaios).

3. Qualidade de vida, medida por instrumentos psicométricos validados.

Nessa dissertação, estão apresentados e analisados os resultados para os desfechos primários, sintomas do TDAH, e para os efeitos nocivos.

2.4.2.2 Estratégias de busca

Os estudos foram obtidos por meio de uma estratégia de busca eletrônica delineada para identificar ECR investigando o tratamento do TDAH com metilfenidato de liberação imediata. Ela foi criada usando uma abordagem PICO* para garantir uma pesquisa altamente sensível, incluindo termos livres e indexados para a população de interesse (pacientes com TDAH) e a intervenção (metilfenidato). A estratégia de busca foi desenvolvida para o Medline (Apêndice A) e ajustada aos seguintes bancos de dados adicionais:

1. *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; current issue) in the Cochrane Library, which includes the Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Specialised Register.*
2. *Embase Ovid (1980 to current).*
3. *Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to current)*
4. *CINAHL EBShost (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; 1980 to current).*
5. *PsycINFO Ovid (1806 to current).*
6. *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) via the Cochrane Library. To locate older systematic reviews we will search the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).*
7. *ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov).*
8. *Open Trials (opentrials.net).*
9. *Drug Industry Documents (www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug).*
10. *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP; apps.who.int/trialsearch).*

Além disso, verificamos também as citações dos estudos incluídos e, quando necessário, realizamos contato com especialistas para identificar estudos adicionais não encontrados pelas pesquisas eletrônicas. Adicionalmente, foram realizadas buscas nos relatórios internos e de conferências nos sites da EMA da União Europeia e da FDA dos Estados Unidos.

Todas as pesquisas eletrônicas foram realizadas sem restrições de data (além do início do banco de dados) ou idioma. A estratégia de busca foi delineada por um autor e verificada por outro autor.

*PICO significa População, Intervenção, Comparador e Resultado, e são critérios básicos utilizados para desenvolver questões de revisão para revisões sistemáticas de alta qualidade (Sackett *et al.*, 2000).

2.4.2.3 Coleta de dados e análise

Seleção dos estudos

As referências dos estudos recuperados nas buscas eletrônicas foram organizadas utilizando o software de gerenciamento de referências *EndNoteTM* (ENDNOTE, 2017).

A seleção dos estudos pela análise dos títulos e resumos foi realizada por dois autores, de forma independente. Em seguida, os textos completos dos estudos considerados potencialmente relevantes foram recuperados, e, novamente, dois autores avaliaram os estudos de forma independente quanto à elegibilidade usando um formulário pré-padronizado de seleção de estudo. Este formulário destacou nossos critérios completos de inclusão. Nessa etapa foram registrados os motivos que resultaram na exclusão de cada um dos estudos não incluídos.

Em todos os casos em que não havia informações suficientes para decidir se um estudo era ou não elegível para inclusão, foi realizado contato com os autores dos estudos. Todo esse processo foi registrado em um diagrama PRISMA (Moher *et al.*, 2009). As discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso ou consultando um terceiro autor da revisão.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois autores da revisão, que extraíram os dados de forma independente, e os registraram em um formulário padronizado. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou consultando um terceiro autor da revisão. Quando necessário, foi realizado contato com os autores dos estudos para obter informações adicionais. Nosso formulário de extração foi elaborado para extrair os seguintes dados:

- Delineamento do estudo (ECR paralelo ou cruzado; estudo observacional);
- Características dos participantes;
- Características do tratamento;
- Intervenções comparativas;
- Quaisquer intervenções simultâneas;
- Métodos utilizados para mensurar os desfechos;

- Tempo de duração do acompanhamento;
- Desfechos; e
- Medidas de avaliação dos desfechos (quaisquer medidas relacionadas a desfechos primários ou secundários, conforme descrito em Desfechos).

Também extraímos dados sobre os seguintes elementos essenciais relacionados aos desfechos nocivos (Zorzela *et al.*, 2016):

- Como e quando o efeito adverso foi verificado; e
- Métodos para avaliar a possível causalidade.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés nos ECR foi realizada utilizando a ferramenta da Cochrane (Higgins *et al.*, 2011) que inclui os seguintes domínios:

1. geração de sequências de alocação (viés de seleção);
2. ocultação da sequência de alocação (viés de seleção);
3. cegamento dos participantes e dos pesquisadores (viés de desempenho);
4. cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção);
5. dados de resultado incompletos (viés de atrito);
6. relato de resultados seletivos (viés de relato); e
7. outros possíveis vieses.

Dois autores realizaram esta avaliação de forma independente, com quaisquer discordâncias resolvidas por consenso ou consultando um terceiro autor da revisão. Além disso, avaliamos o risco de viés resultante de alguns domínios para diferentes grupos ou resultados separadamente, de acordo com as instruções da ferramenta Cochrane para avaliar o risco de viés (Higgins *et al.*, 2011). Especificamente, avaliamos:

1. o cegamento dos participantes e dos pesquisadores (viés de desempenho) separadamente para (i) participantes e (ii) pesquisadores;
2. o cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) separadamente para (i) resultados benéficos e (ii) efeitos adversos; e
3. os dados de resultados incompletos (viés de atrito) separadamente para (i) resultados benéficos primários e (ii) resultados nocivos.

O risco de viés em cada domínio foi avaliado como alto, baixo ou indefinido, e uma declaração foi fornecida para apoiar cada um dos nossos julgamentos de acordo com a ferramenta referenciada.

Avaliação de viés de publicação

No protocolo, previmos utilizar gráficos de funil para investigar a presença de viés de publicação (a publicação seletiva de ensaios com resultados positivos) e outros efeitos de pequenos estudos entre os estudos incluídos na revisão (Sterne *et al.*, 2011). Planejamos utilizar teste de Egger para avaliar a assimetria do gráfico de funil (Egger *et al.*, 1997), quando 10 ou mais ensaios foram incluídos na metanálise, uma vez que um gráfico de funil com menos estudos não teria o poder de distinguir um acaso de assimetria real.

Síntese dos Dados

No protocolo dessa revisão sistemática, previmos, sempre que apropriado, combinar os efeitos benéficos e prejudiciais por meio de uma metanálise usando a técnica de variância inversa genérica. O método de variância inversa é uma “versão comum e simples da metanálise” e é o método implementado no software onde as Revisões Cochrane são desenvolvidas (Deeks *et al.*, 2017).

2.5 Resultados

2.5.2 Resultados das buscas e caracterização dos estudos

Identificamos 8558 registros em nossas buscas, sendo 68 deles considerados potencialmente relevantes. Após o processo de análise e seleção dos registros recuperados (Figura 1), oito estudos atenderam os critérios de elegibilidade, cujos resultados foram relatados em 11 títulos publicados. Entre os títulos publicados e incluídos nessa revisão, identificamos oito artigos completos e três resumos publicados em anais de congressos. Os três resumos incluídos apresentam dados de um mesmo estudo – mas não foi possível identificar e recuperar nenhuma publicação do estudo completo.

Os oito estudos incluídos eram ECR paralelos (n=4) ou cruzados (n=4) publicados entre os anos de 2001 e 2016, sendo dois deles conduzidos na Europa (Carpentier, 2005; Kooji, 2004). O local de realização do estudo não foi informado de forma clara em sete estudos e um deles não relata de forma clara o delineamento utilizado. Os 515 pacientes incluídos nos estudos primários eram adultos, com idades entre 18 e 60 anos, diagnosticados com TDAH. Os participantes recrutados eram pacientes ambulatoriais (n=5) (Carpentier, 2005; Spencer, 2011; Spencer, 2005; Kooji, 2004; Tenenbaum, 2002), pacientes da instituição onde foi conduzido o estudo (n=1) (Dorrego, 2002) ou foram recrutados por anúncios em jornais ou rádios locais (n=3) (Schubiner, 2002; Tenenbaum, 2002; Kuperman, 2001). O cenário de recrutamento dos participantes não estava claro em um estudo (Spencer, 2003, Spencer, 2004^a, Spencer, 2004^b). Os estudos avaliaram o metilfenidato de liberação imediata em comparação com placebo e também com diferentes terapias para o TDAH. As características detalhadas sobre o método, delineamento, participantes, intervenção e desfechos estão descritas na Tabela 1.

Figura 1 –

Diagrama de fluxo do estudo

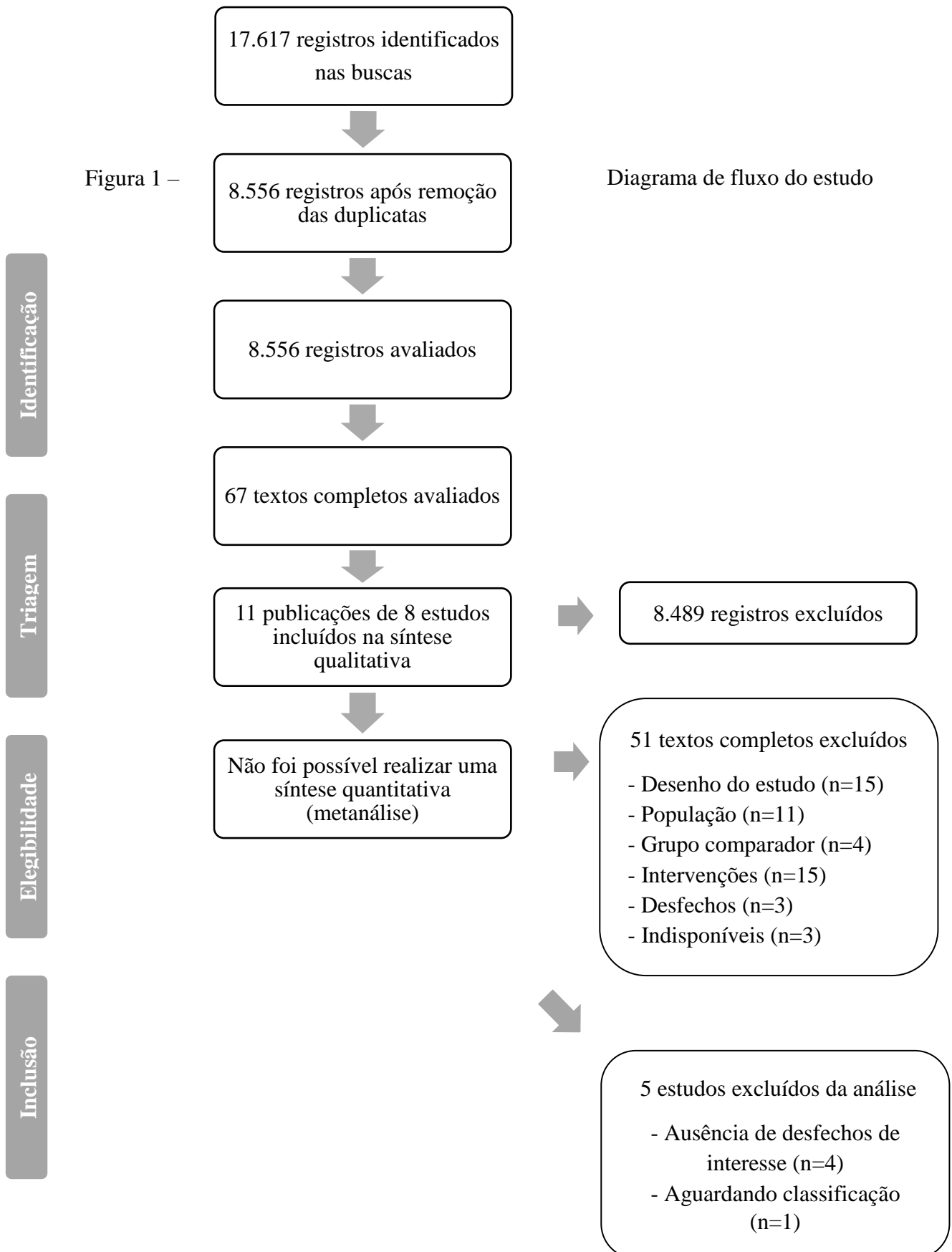


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Carpentier, 2005	
Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Vinte e cinco participantes foram recrutados de um grupo de pacientes internados em uma clínica de tratamento para dependência. Os participantes eram predominantemente do sexo masculino (88%); sua média de idade foi de 31,9 anos e a maioria apresentava TDAH do tipo combinado. Em 13 pacientes, a presença de sintomas de TDAH na infância foi confirmada por familiares. Na maioria dos casos, o diagnóstico foi realizado durante o estudo e esses pacientes nunca haviam experimentado nenhum medicamento para tratamento do TDAH. Seis pacientes fizeram uso de outros medicamentos para o TDAH, com resposta insuficiente: cinco haviam utilizado antidepressivos tricíclicos e um deles utilizou venlafaxina. Os medicamentos foram interrompidos antes do início do estudo, sendo que um paciente foi autorizado a continuar utilizando medicamento de uso prévio (amitriptilina), devido a uma resposta parcial. Ele foi aceito como participante porque ainda apresentava sintomas clinicamente significativos de TDAH. No total, 19 pacientes completaram todo o estudo. Três participantes foram retirados porque o seu tratamento clínico foi abruptamente terminado por razões externas ao estudo. Três outros participantes decidiram encerrar o estudo, um por causa da falta de efeito, um por causa do estresse do estudo e o terceiro por causa dos efeitos adversos (em uso de placebo).

Intervenções	Foram realizadas quatro fases de tratamento com metilfenidato ou placebo com duração de duas semanas cada (total de 8 semanas de duração do estudo). Os pacientes foram randomizados de forma independente e cada paciente completou duas fases em uso do placebo (A) e duas fases em uso do metilfenidato (B). Diante das limitações do estudo, não foi possível titular a dose adequada do medicamento para cada paciente. Todos os pacientes receberam um esquema posológico fixo de três doses por dia, sendo a dose máxima de metilfenidato para todos eles de 45 mg.
Desfechos	O desfecho primário avaliado foi a eficácia do metilfenidato em curto prazo no tratamento dos sintomas de TDAH em pacientes adultos.
<i>Spencer, 2011</i>	
Método	Ensaio clínico, cego, randomizado
Delineamento	Paralelo
Participantes	Foram recrutados para participar do estudo 61 pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de TDAH e idade entre 19 e 60 anos. Destes, 8 pacientes foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (n=7) ou não tolerar o uso do medicamento na fase de estabilização (n=1). Não foram observadas diferenças na idade, sexo, GAF ou gravidade do TDAH entre os 53 participantes randomizados para continuar com o estudo no grupo metilfenidato-IR (MPH-IR) (n= 14) e aqueles randomizados para grupo metilfenidato-OROS (MPH-OROS) (n = 41). A idade média dos participantes no grupo em uso de MPH-IR foi de 39,5 anos, enquanto no grupo em uso de MPH-OROS foi de 35,3 anos. E em ambos os grupos, a maioria dos participantes era do sexo masculino (50% e 49%, respectivamente). Um total de 33 participantes (80%) do grupo OROS-MPH e 11 participantes (92%) do grupo IR-MPH completaram o estudo.

Intervenções	Cinquenta e três pacientes foram randomizados para receber MPH-IR (n= 14) ou MPH-OROS (n= 41). Os participantes receberam a dose usual de MPH-IR três vezes ao dia ou a dose equipotente de MPH-OROS, no limite de 1,3 mg/kg/dia ou 144 mg no total.
Desfechos	Os desfechos primários de interesse foram a eficácia contínua (avaliada com a <i>Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale</i>), satisfação do paciente com tratamento, tolerabilidade (classificação médica e incidência de eventos adversos) e adesão (contagem de comprimidos).
<i>Kooji, 2004</i>	
Método	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Foram incluídos no estudo, 45 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TDAH, com idade entre 20 e 56 anos (média de 39 anos). Inicialmente, foram randomizados 25 pacientes para o grupo metilfenidato e 20 para o grupo placebo. Não foram observadas diferenças significativas entre sexo e idade dos participantes entre os grupos. Todos os indivíduos preencheram os critérios diagnósticos para o TDAH, apresentando pelo menos 5 dos 9 sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade, além de início na infância de pelo menos 6 dos 9 sintomas em um ou ambos os domínios.
Intervenções	Foram realizados dois períodos de tratamento com duração de três semanas cada, uma semana de intervalo entre eles. Os pacientes foram randomizados para o grupo metilfenidato ou placebo e receberam os medicamentos correspondentes a uma semana de tratamento. As doses de tratamento foram iniciadas com 0,5 mg/kg/dias na semana 1, seguidas de 0,75 mg/kg/dia na semana 2, até 1,0

	mg/kg/dia na semana 3, exceto em casos em que ocorreram eventos adversos. O tratamento foi prescrito de modo a distribuir as doses para administração em quatro ou cinco vezes ao dia.
Desfechos	O desfecho primário avaliado neste estudo foi a resposta clínica, definida como uma diminuição de pelo menos 2 pontos na escala de gravidade de CGI-ADHD baseada na avaliação do investigador durante o período total de tratamento (3 semanas), bem como uma redução de 30% dos sintomas na escala de auto avaliação do TDAH do DSM-IV. Os desfechos secundários avaliados foram o nível de sintomas de TDAH no DSM-IV, bem como os níveis de sintomas de depressão e ansiedade, funcionamento global (GAF) e comprometimento (SDS). Desfechos de segurança avaliados foram a ocorrência de eventos adversos (dicotômicos), pressão arterial, peso, frequência cardíaca e número de eventos adversos (todos contínuos).
<i>Schubiner, 2002</i>	
Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Paralelo
Participantes	Foram recrutados participantes com idade entre 18 e 55 anos, com diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios estabelecidos no DSM-IV. Os participantes eram também usuários de cocaína. Cinquenta e nove participantes foram incluídos e randomizados no estudo, sendo que destes, 11 receberam pemolina e este grupo foi retirado das análises. A maioria dos participantes era do sexo masculino em ambos os grupos, 92% e 88%, respectivamente. A média de idade dos participantes foi de 35,8 anos no grupo placebo e 38,3 anos no grupo metilfenidato. De maneira geral, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto as características demográficas.

	Contudo, os escores psiquiátricos compostos no grupo metilfenidato foram maiores quando comparados as escores dos participantes do grupo placebo.
Intervenções	Os pacientes foram randomizados para receber metilfenidato ou placebo durante 13 semanas de estudo (1 semana inicial de teste e 12 semanas de tratamento). As doses de metilfenidato foram tituladas a partir de uma dosagem inicial de 10 mg, três vezes ao dia, nos 2 a 3 primeiros dias, seguida de 20 mg, três vezes ao dia, nos dias 4 a 5 dias seguintes e, finalmente, ajustadas para a dose alvo de 30 mg, três vezes ao dia, a partir do oitavo dia. Todos os participantes receberam terapia cognitivo-comportamental (TCC) duas vezes por semana para dependência de cocaína.
Desfechos	Foram mensurados desfechos relativos aos sintomas de TDAH, como: índices de eficácia avaliados pelo médico e por auto avaliação por meio do <i>ADHD Symptom Checklist</i> . Desfechos relativos ao uso de substâncias, como: urinálise, <i>ASI</i> , <i>Tiffany Cocaine Craving Scale</i> e auto relato. E, por fim, desfechos de segurança, como: ocorrência de efeitos adversos e adesão ao tratamento.
<i>Dorrego, 2002</i>	
Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Foram selecionados 32 participantes, de 18 a 60 anos, que preencheram os critérios diagnósticos de TDAH conforme o DSM-IV. Vinte e três pacientes completaram todo o período de tratamento do estudo, sendo que quatro pacientes (2 no grupo lítio e 2 no grupo metilfenidato) não completaram a primeira etapa do estudo e cinco pacientes (3 no grupo metilfenidato e 2 no grupo lítio) não completaram a segunda etapa do estudo. A idade média desses pacientes era de 24,7 anos, com nível médio de escolaridade de 11,2 anos (variação de 7 a 19 anos), um escore médio na <i>WAIS Full Scale</i>

IQ de 105 pontos e de 99,3 pontos na *WMS-R Memory Quotient*. Conforme, os critérios do DSM-IV, 22% da amostra preencheu os critérios diagnósticos apenas para desatenção; 15% preencheram os critérios para hiperatividade e impulsividade, sem desatenção; e outros 63% preencheram os critérios para os três sintomas. Não foram observadas diferenças significativas em termos de idade, educação, *QI* ou nas pontuações das escalas HAM-D, HAM-A ou OAS entre aqueles que completaram ou não o estudo. Contudo, o grupo que desistiu de participar do estudo apresentou maiores pontuações na *Conners' Adult ADHD Rating Scale* nos transtornos de conduta e sintomas de hiperatividade em comparação com os indivíduos que completaram o estudo.

Intervenções

Os participantes foram randomizados para receber metilfenidato ou lítio, permanecendo 8 semanas com o primeiro medicamento, seguidas de 2 semanas sem medicamento e outras 8 semanas com o segundo medicamento. As dosagens alvo foram de 10 mg de metilfenidato e 300 mg de lítio durante as semanas 1 e 2; 20 mg de metilfenidato e 600 mg de lítio durante as semanas 3 e 4; 30 mg de metilfenidato e 900 mg de lítio durante as semanas 5 e 6; e 40 mg de metilfenidato e 1200 mg de lítio durante as semanas 7 e 8. Os medicamentos foram dispensados semanalmente, sendo administrados uma vez ao dia nas semanas iniciais e duas vezes ao dia nas semanas restantes.

Desfechos

O desfecho primário avaliado foi a melhora dos sintomas de TDAH. A principal medida de eficácia foi mensurada por meio da melhora dos sintomas medida com a *Conners' Adult ADHD Rating Scale*. Medidas secundárias foram mensuradas utilizando as pontuações de transtorno de conduta, inquietação e comportamento antissocial, depressão, ansiedade, agressão evidente, irritabilidade, atenção e aprendizagem verbal.

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Foram incluídos no estudo 24 adultos caucasianos (13 homens e 11 mulheres), com idade entre 24 e 53 anos (média= 42 anos). Todos os participantes preenchem os critérios diagnósticos para TDAH, tipo combinado, conforme DSM-IV.
Intervenções	Cada participante recebeu um período de 3 semanas de cada tratamento (placebo, metilfenidato e <i>pynogenol</i>), separadas por uma semana sem tratamento. Os tratamentos foram dispensados semanalmente, sendo: <i>pynogenol</i> administrado quatro vezes ao dia, com uma dose diária de 1mg/kg; placebo administrado quatro vezes ao dia; e metilfenidato 10 mg/dia nos dias 1 e 2, 15 mg/dia nos dias 3 e 4, 25 mg/dia nos dias 5 a 7, 30 mg/dia nos dias 8 a 10, 40 mg/dia nos dias 11 a 13 e 45 mg/dia nos dias 14 a 21.
Desfechos	O desfecho primário avaliado foi a melhora dos sintomas de TDAH, mensurada por diferentes escalas clínicas, aplicadas pelo avaliador e medidas por autorrelato. Adicionalmente, foram medidos sintomas de depressão e ansiedade utilizando a escala <i>Beck</i> .

Kuperman, 2011

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Paralelo
Participantes	Trinta e sete pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 30 deles foram randomizados (9 do sexo feminino e 21 do sexo masculino), cinco pacientes deixaram o estudo antes de completar o período com placebo e dois pacientes se retiraram na primeira semana de tratamento randomizado. Além disso, três pacientes indicaram não desejarem ser expostos ao placebo, três se retiraram do

estudo devido a eventos adversos e um paciente foi excluído devido à baixa adesão ao tratamento. A idade média dos participantes foi de 33,2 anos no grupo que recebeu bupropiona, 31,4 anos no grupo que recebeu metilfenidato e 32,2 anos no grupo que recebeu placebo. A média de escolaridade total foi de 15,2 anos, sendo que quatro participantes possuíam pós-graduação. De maneira geral, não foram observadas diferenças significativas entre as características demográficas dos grupos.

Intervenções

Onze pacientes foram randomizados para o grupo que recebeu bupropiona, oito para o grupo que recebeu metilfenidato e os outros onze para o grupo que recebeu placebo. Os pacientes que fizeram uso da bupropiona receberam a forma de liberação sustentada e a dose desta foi ajustada durante duas semanas até alcançar uma dose máxima de 300 mg/dia, sendo administrados 200 mg às 8 horas e 100 mg às 16 horas. Os pacientes que receberam metilfenidato tiveram as doses ajustadas durante uma semana até alcançar uma dose máxima de 0,9 mg/kg/dia dividida em três doses por dia a serem administradas às 8 horas, 12 horas e 16 horas.

Desfechos

A evolução dos sintomas de TDAH foi mensurada usando diferentes escalas, sendo o desfecho primário medido com a *CGI Scale*. Os avaliadores realizam uma medida de gravidade com a *CGI Scale* no início do estudo e outra ao final dele, podendo assim comparar os resultados. Uma medida adicional da eficácia do tratamento foi realizada utilizando a *ADHD Symptoms Checklist Severity Scale (ADHDRS-self)*. Foram mensurados também sintomas de depressão e ansiedade e realizadas avaliações neuropsicológicas para medir a atenção, fluência verbal, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, atenção sustentada e seletiva.

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Paralelo
Participantes	Foram incluídos 146 participantes, com idades entre 19 e 60 anos, e diagnóstico de TDAH confirmado com base nos critérios do DSM-IV. O sexo não diferiu entre o grupo tratamento e grupo placebo, contudo os participantes que receberam metilfenidato eram um pouco mais jovens (média de idade 35,6 anos) em comparação ao grupo placebo (média de idade 40,3 anos). A prevalência de multimorbidades foi equivalente em ambos os grupos, sendo que os participantes do grupo metilfenidato apresentavam pelo menos um transtorno psiquiátrico comórbido (depressão, múltiplos transtornos de ansiedade, dependência de drogas ou álcool ou personalidade antissocial).
Intervenções	Os participantes foram randomizados para receber metilfenidato de liberação imediata ou placebo, na proporção de 2,5:1. Os pacientes que fizeram uso de metilfenidato tiveram a dose ajustada até 0,5 mg/kg/dia na semana 1, 0,75 mg/kg/dia na semana 2, 1 mg/kg/dia na semana 3, até um máximo 1,3 mg/kg/dia nas semanas 5 e 6, exceto nos casos em que ocorreu algum registro de evento adverso. O tratamento para ambos os grupos foi prescrito para ser administrado três vezes ao dia e comprimidos foram dispensados semanalmente.
Desfechos	A melhoria dos sintomas de TDAH foi o desfecho primário avaliado, tendo sido mensurado por meio da <i>Adult ADHD Investigator System Report Scale</i> e da <i>Clinical Global Impression Scale</i> .
<i>Spencer 2003, Spencer 2004^a, Spencer 2004^{b*}</i>	
Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Paralelo

Participantes	Os participantes incluídos no estudo não são descritos de forma clara. Aparentemente, em cada um dos resumos foi analisado um recorte do grupo de participantes incluído do estudo.
Intervenções	Metilfenidato <i>versus</i> placebo
Desfechos	Magnitude e especificidade da eficácia do metilfenidato em médio prazo (6 meses).

*Registros correspondem a resumos apresentados em congressos. A publicação do trabalho completo não foi identificada.

Metilfenidato versus placebo

Cinco estudos (Carpentier, 2005; Kooij, 2004; Schubiner, 2002; Spencer, 2005 e Spencer, 2003, 2004^a, 2004^b) compararam metilfenidato com placebo em diferentes dosagens e em curto e médio prazo. No total, 255 participantes foram randomizados nesses estudos.

Carpentier et al. (2005) avaliaram o metilfenidato *versus* placebo em um estudo cruzado, com duração de oito semanas divididas em quatro etapas de duas semanas cada. Todos os participantes receberam as duas intervenções e a dose do metilfenidato não foi ajustada durante do o estudo, tendo sido definido o esquema posológico de três doses ao dia, totalizando a dose máxima de 45 mg. Vinte e cinco pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 19 completaram todo as quatro etapas previstas e foram incluídos nas análises.

Kooji et al. (2004) também avaliaram o metilfenidato *versus* placebo em um estudo cruzado, com dois períodos de tratamento com duração de três semanas cada e uma semana de intervalo entre eles. As doses de metilfenidato foram iniciadas com 0,5 mg/kg/dias na semana 1 e ajustadas para 0,75 mg/kg/dia na semana 2, até 1 mg/kg/dia na semana 3. Pacientes que apresentaram eventos adversos não receberam ajuste da dose para 1 mg/kg/dia. Todos os pacientes randomizados (n=25) completaram o estudo.

Schubiner et al. (2002) avaliaram, inicialmente, o uso de metilfenidato versus placebo versus pemolina em 59 pacientes. O grupo em uso de pemolina (n=11) foi retirado das análises devido a dificuldades (não descritas pelos autores) no período de recrutamento. Os pacientes foram randomizados para receber metilfenidato (n=24) ou placebo (n=24) durante 13 semanas de estudo (1 semana de teste e 12 semanas de tratamento). As doses de metilfenidato foram ajustadas a partir de uma dose inicial de 10 mg, três vezes até a dose alvo de 30 mg, três vezes ao dia, a partir do oitavo dia de tratamento. Todos os participantes receberam terapia cognitivo-comportamental (TCC) para dependência de cocaína duas vezes por semana, concomitante ao tratamento medicamentoso. Completaram o estudo 58% dos participantes do grupo placebo e 45% dos participantes do grupo metilfenidato. Para as análises estatísticas, os grupos foram definidos por atribuição aleatória e entrada no estudo. Contudo, não fica claro como os dados dos participantes que não concluíram o estudo foram tratados.

Spencer et al. (2005) avaliaram o uso de metilfenidato comparado a placebo em 146 participantes em um estudo paralelo, em proporção de 2,5:1. As doses do medicamento foram iniciadas em 0,5 mg/kg/dia e ajustadas a cada duas semanas até a dose máxima de 1,3 mg/kg/dia, exceto para participantes que apresentaram algum evento adverso e, portanto, receberam doses menores. Ao todo, 110 participantes concluíram as seis semanas do estudo e foram considerados nas análises do desfecho primário.

Os dados disponíveis nos resumos Spencer, 2003, Spencer, 2004^a e Spencer, 2004^b estão incompletos e não apresentam informações suficientemente claras sobre como foram realizadas as análises.

Metilfenidato OROS *versus* Metilfenidato

Spencer et al. (2011) avaliaram o metilfenidato de liberação imediata em comparação com formulação de liberação prolongada (OROS-MPH). Os participantes já faziam uso de metilfenidato de liberação imediata e foram randomizados na proporção de 1:4 para permanecerem recebendo a dose usual de metilfenidato (n=14), administrada três vezes ao dia ou para receberem a dose equipotente de MPH-OROS (n=41), dentro da dose máxima estabelecida de 1,3 mg/kg/dia ou 144 mg no total, ao longo de seis semanas. A dose poderia ser ajustada ao longo do estudo a fim de garantir a eficácia e segurança do tratamento. No entanto, a maioria dos participantes permaneceu com as doses inalteradas. Completaram o cronograma do estudo 33 participantes (80%) do grupo OROS-MPH e 11 participantes (92%) do grupo metilfenidato. A análise de dados é descrita como realizada por 'intenção de tratar' por incluir os participantes que não completaram o estudo. No entanto, participantes excluídos após a randomização não são considerados na análise.

Metilfenidato *versus* lítio

Um estudo avaliou o metilfenidato (10, 20, 30 e 40 mg) em comparação com lítio (300, 600, 900 e 1200 mg) (Dorrego, 2002). As dosagens alvo de ambos os medicamentos foram ajustadas a cada duas semanas do estudo, sendo administradas uma vez ao dia nas duas semanas iniciais e duas vezes ao dia nas demais semanas. Foram randomizados 32 pacientes e 23 completaram todo o período de intervenção do estudo. A análise inicial considerou todos os participantes randomizados (n=32), contudo a análise dos desfechos incluiu apenas os dados dos participantes que completaram o tratamento.

Metilfenidato *versus* Pycnogenol®

Um estudo comparou o metilfenidato com Pycnogenol® (agente antioxidante extraído da casca de pinheiro marítimo francês) (1mg/kg) administrado quatro vezes ao dia e placebo (Tenenbaum, 2002). O esquema posológico de metilfenidato variou entre o 1º e 21º de tratamento, iniciando com doses de 5 mg administradas duas vezes ao dia (dias 1 e 2), sendo aumentadas progressivamente até a administração de 15 mg, três vezes ao dia (dias 14 a 21). Todos os participantes receberam um período de 3 semana de tratamento com cada intervenção,

separadas por uma semana sem tratamento e foram acompanhados por um período adicional de quatro semanas após o fim das intervenções. Um total de 33 adultos com diagnóstico de TDAH foi randomizado e 24 participantes foram incluídos nas análises (9 participantes foram excluídos por não aderência ao tratamento).

Metilfenidato *versus* bupropiona

Um estudo comparou metilfenidato 0,9 mg/kg/dia administrado três vezes ao dia com bupropiona de liberação prolongada 300 mg/dia administrada duas vezes ao dia e placebo (Kuperman, 2011). Todos os pacientes receberam placebo durante uma semana e em seguida foram randomizados para intervenções, que foram administradas por sete semanas. Cinco pacientes deixaram o estudo antes de completar o período com placebo e dois pacientes se retiraram na primeira semana de tratamento randomizado. Os dados de 30 pacientes foram incluídos nas análises.

2.5.3 Desfechos benéficos avaliados nos ensaios clínicos controlados e randomizados

As escalas utilizadas para avaliação da melhoria dos sintomas de TDAH variaram bastante e em alguns estudos foi empregado mais de uma medida de avaliação. Em dois estudos a melhoria dos sintomas foi avaliada a partir de uma nova aplicação dos critérios diagnósticos do DSM-IV após o período de intervenção (Kooji, 2004; Spencer 2004), sendo que em um deles (Kooji, 2004) foi utilizada, adicionalmente, a *Self-reported DSM-IV ADHD rating scale*. Quatro estudos utilizaram a *Clinical Global Impression Scale* (CGI) para avaliar a melhora ou diminuição da gravidade dos sintomas (Spencer, 2005; Kuperman, 2002; Kooji, 2004; Carpentier, 2005) e dois estudos (Spencer, 2005; Spencer, 2011) utilizaram a *Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale* (AISRS). Na Tabela 2, estão descritas todas as escalas utilizadas nos estudos e como o desfecho primário foi descrito por cada um dos autores.

Tabela 2 – Escalas utilizadas para mensuração do desfecho primário

Estudo	Escala	Desfecho
Carpentier, 2005	- <i>Dutch version of the ADHD Rating Scale-IV</i> - <i>Clinical Observation scale</i> - <i>Clinical Global Impression scale, adapted for the ADHD symptoms</i>	Melhoria nos sintomas de TDAH
Spencer, 2011	<i>Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale</i>	Eficácia contínua do metilfenidato
Kooji, 2004	- <i>Self-reported DSM-IV ADHD rating scale</i> - <i>Clinical Global Impression Scale ADHD</i> - <i>DSM-IV</i>	Redução dos sintomas de TDAH
Schubiner, 2002	<i>ADHD Symptom Checklist</i>	Controle dos sintomas de TDAH
Dorrego, 2002	<i>ADHD Symptom Checklist</i>	Níveis de hiperatividade, impulsividade e problemas de aprendizado
Tenenbaum, 2002	- <i>Barkley's ADHD Rating Scale</i> - <i>Attention Deficit Scales for Adults (ADSA)</i> - <i>Copeland Symptom Checklist for Adult - Attention Deficit Disorders</i> - <i>Barratt Impulsiveness Scale</i> - <i>Brown ADD Scales</i>	Melhoria dos sintomas de TDAH
Kuperman, 2001	- <i>Conners' Continuous Performance Test (CPT)</i> - <i>Clinical Global Impression Scale ADHD</i>	Comprometimento dos sintomas de TDAH
Spencer, 2005	<i>Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale</i>	Resposta a médio prazo de adultos com TDAH ao metilfenidato
Spencer, 2003, Spencer, 2004^b, Spencer, 2004^b	Não relata	Melhoria dos sintomas de TDAH em médio prazo

Entre os estudos incluídos que compararam metilfenidato e placebo, em quatro estudos (Kooij, 2004; Schubiner, 2002; Spencer, 2005 e Spencer, 2003, 2004^a, 2004^b) foram apresentadas evidências de melhoria dos sintomas de TDAH associada ao uso de metilfenidato e em um deles (Carpentier, 2005) não foi demonstrado benefício no uso. Igualmente, a comparação entre as formulações de liberação imediata e liberação prolongada (OROS) de metilfenidato demonstrou que as formulações têm perfil de eficácia e segurança semelhante, sendo as

evidências de adesão ao tratamento melhores para a formulação de liberação prolongada (Spencer, 2011).

No entanto, quando comparado a bupropiona e placebo (Kuperman, 2001), não foi observada diferença estatisticamente significativa que demonstrasse benefício no tratamento medicamentoso (metilfenidato ou bupropiona) comparado ao placebo. Da mesma forma, embora tenha sido observada melhora nos sintomas de TDAH após o uso de metilfenidato ou Pycnogenol, nenhum dos tratamentos superou os benefícios mensurados nos participantes em uso de placebo (Tenenbaum, 2002). No estudo em que foram comparados metilfenidato e lítio, evidências de melhoria similares foram observadas para ambos os tratamentos (Dorrego, 2002).

Os resultados dos tratamentos nos sintomas do TDAH, desfecho primário considerado nessa revisão, estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultados das intervenções no tratamento de sintomas de TDAH

Estudo	Escala	Intervenção	Escore Inicial [Media (dp)]	Escore Final [Media (dp)]	Delineamento
Carpentier, 2005	<i>Dutch version of the ADHD Rating Scale-IV</i>	placebo		31,8 (12,7)	Cruzado
	<i>Dutch version of the ADHD Rating Scale-IV</i>	metilfenidato		27,6 (15,3)	
	<i>Clinical Observation scale</i>	placebo		17,8 (8,1)	
	<i>Clinical Observation scale</i>	metilfenidato		14 (9,2)	
				11,8 (2,6)	
				8,3 (3,9)	
Kooji, 2004	<i>Clinical Global Impression scale, adapted for the ADHD symptoms</i>	placebo		6,5 (4,3)	Cruzado
	<i>Clinical Global Impression scale, adapted for the ADHD symptoms</i>	metilfenidato			
	<i>DSM-IV</i>	metilfenidato - placebo	1,57 (0,55)	1,45 (0,59)	
	<i>DSM-IV</i>	placebo- metilfenidato	1,62 (0,56)	1,24 (0,74)	
Dorrego, 2002	<i>Clinical Global Impression Scale ADHD</i>	metilfenidato - placebo	4,96 (1,46)	5,40 (1,50)	Cruzado
	<i>Clinical Global Impression Scale ADHD</i>	placebo- metilfenidato	5,05 (0,76)	4,40 (1,70)	
Spencer, 2005	<i>ADHD Symptom Checklist (Hyperactivity)</i>	metilfenidato	37,1 (10,6)	29 (5,9)	Paralelo
	<i>ADHD Symptom Checklist (Hyperactivity)</i>	lítio	37,1 (10,6)	28,4 (6,9)	
Spencer, 2005	<i>Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale</i>	metilfenidato	33,8 (8,6)	13,1 (10,3)	Paralelo
	<i>Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale</i>	placebo	35,9 (9,2)	28 (11,2)	

Spencer 2011	Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale	IR-MPH	73,8 (25,2)	77,1 (26,4)	Paralelo
	Adult ADHD Investigator System Symptom Report Scale	OROS-MPH	57,2 (26,4)	79,6 (27,8)	

Nota: Dois estudos (Tenenbaum 2002 e Kupernam 2011 relataram somente resultados no início do tratamento).

Todos os estudos avaliaram o efeito do metilfenidato nos sintomas de TDAH em curto e médio prazo, sendo seis semanas o menor tempo de duração dos estudos (Spencer, 2011; Spencer, 2005) e o maior tempo 6 meses (Spencer, 2003; Spencer, 2004^a; Spencer, 2004^b). No entanto, não houve acesso ao texto completo do estudo com maior período de intervenção e acompanhamento.

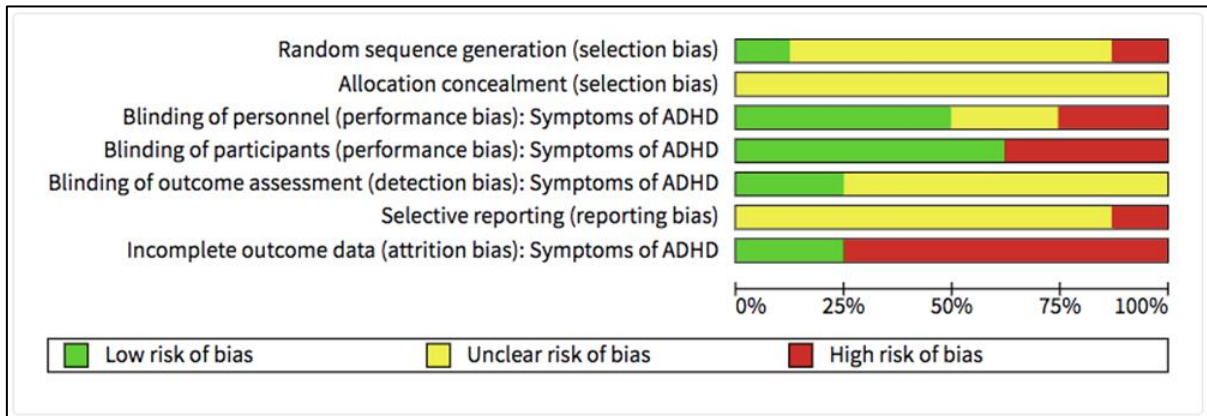
Em todos os estudos foram identificadas limitações que podem ter interferido no desfecho analisado. O curto período de acompanhamento, a presença de comorbidades e o uso de tratamentos concomitantes (farmacológicos ou não) são limitações e fatores de confusão que podem ter influenciado na avaliação dos benefícios do metilfenidato na melhoria dos sintomas de TDAH. Na Tabela 4, estão documentadas as limitações de cada estudo apontada pelos autores dos estudos primários.

O risco de viés dos estudos incluídos foi julgado indefinido ou elevado na maioria dos domínios avaliados. A má qualidade do relato dos estudos foi o principal fator determinante de risco de viés indefinido. A maioria dos estudos apresentou elevado risco de viés de desfechos incompletos (viés de atrito) (Figura 1).

Tabela 4 – Limitações e fatores de confusão com potencial de interferir nos desfechos avaliados nesse trabalho

Estudo	Duração do estudo	Tempo de acompanhamento	Limitações e fatores de confusão descritos no estudo
Carpentier, 2005	8 semanas	8 semanas	- Ausência de ajuste de doses do medicamento – possível subdosagem; - População de pacientes e cenário clínico – expectativa dos pacientes em receber o tratamento; - Tamanho amostral.
Spencer, 2011	6 semanas	6 semanas	- Apenas participantes com uma boa resposta clínica e boa tolerabilidade ao metilfenidato de liberação imediata na primeira fase do estudo foram randomizados; - Cegamento simples - avaliadores conheciam os tratamentos que foram atribuídos a cada participante; - Relato espontâneo de eventos adversos limita a precisão da mensuração desses eventos.
Kooji, 2004	8 semanas	8 semanas	Não relata
Schubiner, 2002	13 semanas	13 semanas	- Tamanho amostral (dificuldade de recrutamento); - Grande número de testes estatísticos; - Dificuldade de realizar a entrevista inicial em função dos problemas sociais e psicológicos associados ao uso da cocaína; - Grande número de desistências em participar do estudo; - Presença de comorbidades.
Dorrego, 2002	18 semanas	18 semanas	- Tamanho amostral; - Efeito de transição (<i>carryover</i>); - Ausência de grupo controle com placebo, dificultando a análise de eficácia do lítio para TDAH; - Não foi realizado doseamento sérico do metilfenidato.
Tenenbaum, 2002	13 semanas	4 semanas após o término do estudo	Não relata
Kuperman, 2001	7 dias de placebo + 8 semanas de estudo	8 semanas	- Histórico de transtornos afetivos e abuso de substâncias; - Alta escolaridade do grupo.

Spencer, 2005	6 semanas	6 semanas	- Critérios de inclusão muito rigorosos; - Tempo de duração; - A proporção de indivíduos randomizados para cada grupo pode ter superestimado o efeito do placebo; - Tamanho amostral; - Relato espontâneo de eventos adversos limita a precisão da mensuração desses eventos.
Spencer, 2003, Spencer, 2004^b, Spencer, 2004^b	6 meses	6 meses	Não relata

Figura 1 - Análise do risco de viés

Entre os estudos avaliados, seis apresentaram declaração de conflitos de interesses (Spencer, 2011; Kooij, 2004; Tenenbaum, 2002; Kuperman, 2001; Spencer, 2003, Spencer 2004^a, Spencer, 2004^b; Spencer 2005), sendo que Kooij et al declararam receber recursos de uma seguradora de saúde. Em todos os demais estudos os autores declararam ter recebido algum tipo de financiamento da indústria farmacêutica, sendo que em três deles foi apresentada evidência favorável ao uso de metilfenidato para o tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH (Spencer 2011; Spencer, 2005; Spencer, 2003, Spencer 2004^a).

Nessa dissertação, os resultados dos estudos primários foram explorados sem a realização da síntese combinada dos resultados (meta-análise) devido à alta variabilidade das análises relatados pelos estudos incluídos. Diante da ausência da síntese combinada (metanálise) dos resultados, não foi possível realizar a análise do risco de viés de publicação por meio do gráfico de *Funnel Plot*.

2.5.4 Desfechos nocivos avaliados nos ensaios clínicos controlados e randomizados

Os eventos adversos associados às intervenções foram relatados de forma inconsistente nos estudos incluídos (Tabela 5). Nenhum estudo apresentou a definição utilizada para classificação dos eventos adversos e quatro estudos (Schubiner, 2002; Kooji, 2004; Spencer, 2011; Spencer 2005) descreveram o perfil de segurança das intervenções como um dos desfechos de interesse. Ademais, em quatro dos estudos incluídos não foi relatada a escala ou metodologia utilizada para mensuração dos eventos adversos e em nenhum estudo fica claro como foi realizada a análise de causalidade.

Tabela 5 – Relatos de eventos adversos

<i>Carpentier, 2005</i>	
	N = 1
Nº de desistências devido a eventos adversos	Participante recebendo placebo
Método de mensuração	Não relata
Momento de mensuração do evento	Não relata
Avaliação e/ou análise de causalidade	Não relata
Relato de eventos adversos	“Metilfenidato demonstrou mais efeitos colaterais do que o placebo (F= 4.30, df= 1.87, p= 0.03)”
<i>Spencer, 2011</i>	
	N = 8
Nº de desistências devido a eventos adversos	Durante a fase inicial do estudo, sete participantes foram excluídos por não tolerarem o medicamento e um foi retirado por não apresentar melhora significativa com metilfenidato de liberação imediata, administrado três vezes ao dia - Os relatos de eventos adversos foram obtidos por meio de notificação espontânea e algumas perguntas abertas realizadas durante as visitas
Método de mensuração	- Peso e sinais vitais foram aferidos em cada visita e um eletrocardiograma realizado no início e final do estudo - O índice de tolerância da <i>Clinical Global Impression Scale</i> foi utilizado para medir a tolerabilidade ao tratamento
Momento de mensuração do evento	Semanalmente
Avaliação e/ou análise de causalidade	- As avaliações de eventos adversos foram realizadas por médicos que sabiam qual tratamento o paciente estava recebendo
Relato de eventos adversos	- Foi avaliada a tolerabilidade do tratamento, sendo que:

No grupo metilfenidato: 7 pacientes relataram que não ocorreu evento adverso; 5 relataram “nenhuma interferência no tratamento” e não houve relato de interferência significativa ou de eventos adversos que superasse os benefícios

No grupo MPH-OROS: 17 pacientes relataram que não ocorreu evento adverso; 19 relataram “nenhuma interferência no tratamento”; 2 relataram “interferência significativa”; e 1 relatou “eventos adversos que superam os benefícios”

- No relato do estudo é apresentado um gráfico com os eventos adversos. No entanto, não fica claro se o gráfico representa o número de pacientes ou o número de eventos em cada grupo, além dos dados não serem apresentados com detalhamento e acurácia suficiente para possibilitar qualquer extração de numérica de eventos ou participantes afetados:

Grupo metilfenidato: boca, nariz ou ouvido secos; dor de cabeça; perda de apetite; distúrbios gastrointestinais; tontura; sintomas autonômicos; ansiedade e desconforto respiratório

Grupo MPH-OROS: boca, nariz ou ouvido secos; dor de cabeça; perda e aumento de apetite; distúrbios gastrointestinais; tontura; sintomas autonômicos; ansiedade; frio; sintomas de infecção; insônia; tensão/nervosismo; tiques; dores; fadiga/sedação; ansiedade; agitação; erupção cutânea; depressão; desconforto urinário; queixas cardiovasculares; sintomas maníacos; sonhos vívidos e desconforto respiratório

- Os autores concluem que “a formulação OROS foi bem tolerada e teve índices de segurança semelhantes aos do metilfenidato de liberação imediata”

Kooij, 2004

Nº de desistências devido a eventos adversos	Segundo os autores, os efeitos adversos não foram motivo para desistências
Método de mensuração	Versão adaptada da <i>Side Effects Rating Scale</i> (Barkley & Murphy, 1998)
Momento de mensuração do evento	Não relata
Avaliação e/ou análise de causalidade	Não relata
Relato de eventos adversos	- O número médio de efeitos adversos foi 0,9 maior durante o uso de metilfenidato em comparação ao placebo (p = 0,004)

- O único efeito adverso considerado mais frequente no grupo metilfenidato quando comparado ao grupo placebo foi a perda de apetite (22% versus 4%; $p = 0,039$)
- Foram relatados também Problemas do sono (33% v. 22%; $p = 0,27$), cefaléia (16% v. 4%; $p = 0,18$), taquicardia (9% v. 2%; $p = 0,25$), tontura (16% v. 7%; $p = 0,34$), queixas abdominais (13% v. 4%; $p = 0,22$), boca seca (24% v. 7%; $p = 0,06$) e tiques (7% v. 2%; $p = 0,5$) como mais frequentes durante o uso de metilfenidato, mas sem diferença estatística
- A taxa de outros efeitos adversos foi relatada como semelhante entre ambos os grupos, porém não foi apresentada
- No total, 8 pacientes (18%) tiveram a dose de metilfenidato reduzida devido a ocorrência de efeitos adversos
- Um paciente teve a dose de metilfenidato reduzida devido a dor de cabeça após a primeira semana de tratamento e sete pacientes tiveram redução de dose devido a sintomas de nervosismo/irritabilidade antes de iniciar a dose mais alta na terceira semana
- A pressão arterial dos participantes foi 0,13 mmHg maior após uso do metilfenidato, mas isso não foi estatisticamente significativo ($p = 0,954$). Os autores relatam que “a pressão arterial diastólica permaneceu praticamente inalterada”
- Quanto a frequência cardíaca média, ela foi 4,8 BPM maior ($p = 0,002$) e o peso corporal médio foi 1,7 kg mais baixo ($p < 0,001$) após o tratamento com metilfenidato quando comparado ao uso do placebo

Schubiner, 2002

Nº de desistências devido a eventos adversos

N= 1

Participante foi designado como pertencente ao grupo placebo

- Os efeitos adversos foram avaliados semanalmente por meio de uma lista de verificação de efeitos colaterais baseada na versão de Barkley (1990) com a adição de sintomas cardíacos

Método de mensuração

- Exames laboratoriais de rotina e eletrocardiograma foram repetidos mensalmente até o final do estudo

- O estudo utilizou uma escala do tipo *Likert* de 4 pontos (0= nada e 3 = muito) para avaliar a gravidade dos efeitos adversos. Um efeito adverso foi considerado como ocorrendo se o participante indicou "praticamente" ou "muito". Os autores utilizaram a severidade máxima de cada efeito adverso após a randomização para avaliar a pior ocorrência durante o estudo

Momento de mensuração do evento
Avaliação e/ou análise de causalidade

Semanalmente

Os participantes eram avaliados semanalmente por um médico ou enfermeiro a fim de avaliarem a resposta ao tratamento e o surgimento de algum efeito adverso

Os eventos adversos foram mensurados antes e durante o estudo. Foram relatados os seguintes eventos:

Antes do estudo

Grupo metilfenidato: dor no peito (8), palpitações (13), tontura (17), dor no estômago (13), pesadelos (21), dores de cabeça (33), náusea (21), euforia (17), sonolência (46), tiques (29), diminuição do apetite (50), insônia ou dificuldade para dormir (63), irritabilidade (63), tristeza (75), ansiedade (67), menor interação com outras pessoas (46), olhar fixo ou devaneio (71)

Grupo placebo: tontura (8), dor no estômago (13), pesadelos (17), dores de cabeça (21), náusea (25), euforia (29), sonolência (33), tiques (33), diminuição do apetite (38), insônia ou dificuldade para dormir (42), irritabilidade (42), tristeza (54), ansiedade (83), menor interação com outras pessoas (54), olhar fixo ou devaneio (63)

Relato de eventos adversos

Durante o estudo

Grupo metilfenidato: tontura (8), dor no estômago (13), pesadelos (21), dores de cabeça (25), náusea (33), euforia (42), sonolência (25), tiques (17), diminuição do apetite (50), insônia ou dificuldade para dormir (63), irritabilidade (58), tristeza (63), ansiedade (79), menor interação com outras pessoas (46), olhar fixo ou devaneio (50)

Grupo placebo: dor no peito (8), palpitações (4), tontura (4), dor no estômago (13), pesadelos (13), dores de cabeça (25), náusea (21), euforia (29), sonolência (42), tiques (21), diminuição do apetite (25), insônia ou dificuldade para dormir (33), irritabilidade (54), tristeza (38), ansiedade (63), menor interação com outras pessoas (50), olhar fixo ou devaneio (71)

Dorrego, 2002

Nº de desistências devido a eventos adversos

N = 4

Método de mensuração	Três pacientes do grupo metilfenidato e um paciente do grupo lítio. No grupo metilfenidato as causas forma: náusea e perda de peso (n=1), palpitações (n=1) e erupção cutânea (n=1). No grupo lítio o paciente relatou lentidão motora
Momento de mensuração do evento	Não relata
Avaliação e/ou análise de causalidade	Não relata
Relato de eventos adversos	O estudo descreve os eventos adversos como efeitos colaterais e descreve as seguintes taxas: - Grupo metilfenidato: dores de cabeas (4%), diarreia (11%) e hipotensão ortostática (3%) - Grupo lítio: dores de cabeça (21%), diarreia (11%), náusea (4%) e desconforto no peito (3%)
<i>Tenenbaum, 2002</i>	
Nº de desistências devido a eventos adversos	Não relata
Método de mensuração	Não relata
Momento de mensuração do evento	Não relata
Avaliação e/ou análise de causalidade	Não relata
Relato de eventos adversos	Na descrição dos métodos é mencionado que a dose de metilfenidato foi aumentada progressivamente para minimizar a ocorrência de efeitos adversos. No caso de algum participante apresentar algum evento adverso em decorrência do tratamento, estava previsto que o farmacêutico responsável pela dispensação dos tratamentos faria a troca do tratamento por outro com dosagem menor. Esse procedimento foi descrito como necessário para dois participantes.
<i>Kuperman, 2001</i>	
Nº de desistências devido a eventos adversos	N = 2
Método de mensuração	Ambos pacientes do grupo metilfenidato
Momento de mensuração do evento	Não relata.
Avaliação e/ou análise de causalidade	Os efeitos adversos foram registrados e quantificados durante cada visita de retorno.
Relato de eventos adversos	Não relata. - Relata que “os medicamentos do estudo foram bem tolerados” e o relato de eventos adversos foi semelhante entre os três grupos

- Os eventos foram classificados como leves (80%) e moderados no restante dos casos
- O percentual de pacientes randomizados (n=37) que relatou ao menos um efeito adverso foi de 69% (9/13) no grupo que recebeu bupropiona SR, 75% (9/12) no grupo metilfenidato e 67% (8/12) no grupo placebo
- As queixas mais comuns foram:
 No grupo bupropiona: boca seca (4/13), cefaléia (2/13) e insônia (2/13);
 No grupo metilfenidato: supressão do apetite (2/12). Sudorese (2/12), nervosismo (2/12 cada), insônia (3/12) e tremor (3/12);
 No grupo placebo: cansaço (2/12)
- Não registraram no estudo alterações clinicamente significativas nas avaliações laboratoriais ou no eletrocardiograma

Spencer 2005

Nº de desistências devido a eventos adversos

N = 14

Método de mensuração

No total, sete participantes deixaram um estudo devido a aumento na pressão arterial (metilfenidato=5, placebo=2) e outros sete participantes, todos do grupo em uso de metilfenidato, deixaram o estudo devido a eventos adversos psiquiátricos.

Não relata

Momento de mensuração do evento

Não relata

Avaliação e/ou análise de causalidade

Não relata

Foram relatados e analisados os seguintes eventos adversos:

Relato de eventos adversos

- Grupo metilfenidato: diminuição do apetite (28), dificuldade para dormir (25), boca seca (36), dor de cabeça (43), alterações de humor (31), problemas gastrointestinais (7), náusea (15), constipação (2), dor de estômago (8) e diarreia (5).

- Grupo placebo: diminuição do apetite (3), dificuldade para dormir (7), dor de cabeça (17), alterações de humor (2), problemas gastrointestinais (3), náusea (3), constipação (1), dor de estômago (3) e diarreia (2).

- Entre os efeitos colaterais individuais relatados, apenas a diminuição do apetite associada, boca seca e alterações de humor associados ao metilfenidato apresentarem significância estatística.
- Foi observada redução de peso em uma média de 2,4 kg entre os indivíduos que utilizaram metilfenidato. Sendo esse efeito ao longo do tempo maior para o metilfenidato, quando comparado ao placebo.
- Não foi observado nenhum efeito adverso cardiovascular grave, contudo foram observadas alterações no pulso associadas ao uso de metilfenidato.
- A frequência ventricular do eletrocardiograma e o intervalo QT também aumentaram nos pacientes em uso de metilfenidato, quando comparados ao grupo placebo.

Spencer 2003, Spencer 2004^a, Spencer 2004^b

Nº de desistências devido a eventos adversos	Não relata
Método de mensuração	Não relata
Momento de mensuração do evento	Não relata
Avaliação e/ou análise de causalidade	Não relata
Relato de eventos adversos	“Os sinais vitais não revelaram nenhum efeito desagradável de seis meses de tratamento com metilfenidato”

*Registros correspondem a resumos apresentados em congressos. A publicação do trabalho completo não foi identificada

2.5.5 Estudos excluídos

Na Tabela 6 estão documentadas as justificativas para exclusão dos estudos que foram considerados, inicialmente, potencialmente relevantes. Três estudos preencheram os critérios de elegibilidade, porém na etapa de extração de dados foi detectado que não apresentavam ao menos um desfecho de interesse para essa revisão e por esse motivo não foram incluídos na síntese qualitativa (Tabela 7).

Tabela 6 – Características dos estudos excluídos

Estudo	Justificativa para exclusão
Biederman, 2007	Trata-se da análise comparativa dos resultados de dois ensaios clínicos randomizados.
Wilens, 2005	Trata-se de análise comparativa dos resultados de cinco outros estudos.
Klorman, 1989	Participantes incluídos no estudo apresentavam idade entre 6 e 12 anos.
Jain, 2007	Estudo comparou metilfenidato de liberação multicamadas <i>versus</i> placebo
Faraone, 2001	Participantes do estudo eram crianças com TDAH na 1ª a 5ª séries
Kollins, 2009	Estudo comparou os efeitos do metilfenidato em indivíduos adultos com e sem TDAH
Philipsen, 2015	Tratam-se de publicações referentes a um mesmo estudo. Estudo comparou psicoterapia <i>versus</i> tratamento clínico em combinação com metilfenidato de liberação sustentada.
Philipsen, 2014	
Philipsen, 2012	
Schlender, 2011	
Fazel, 2015	Trata-se de um editorial.
Patrick, 2016	Trata-se de uma carta ao editor.
Sonuga-Barke, 2009^a	Trata-se de uma análise a partir de dados de outros ensaios clínicos. Intervenções e população avaliadas também não atenderam aos critérios de elegibilidade.
Mick, 2006	Foi realizada uma análise a partir de dados de outros ensaios clínicos. Desfechos avaliados também não atenderam aos critérios de elegibilidade.
Ding, 2002	Estudo não está disponível
Li, 1999	Participantes incluídos no estudo apresentavam idade entre 6 e 14 anos.
Emilsson, 2011	Estudo avaliou tipos de terapia comportamentais, estando os dois grupos comparados em uso de medicamento.
Casas, 2013	Estudo comparou metilfenidato OROS <i>versus</i> metilfenidato 54 <i>versus</i> placebo.
Wigal, 2018	Estudo comparou SHP465 mistura de sais de anfetamina <i>versus</i> placebo.

- Delval, 2015** Participantes incluídos apresentavam diagnóstico de Doença de Parkinson e não TDAH.
- Weiss, 2004** Trata-se de uma análise *post hoc* de dados apresentados por outros pesquisadores.
- Maia, 2008** Não havia grupo controle no estudo.
- Nikles, 2005** Estudo avaliou crianças e adultos em sua amostra.
- Merkel, 2000** Estudo comparou os efeitos do metilfenidato em indivíduos adultos com e sem TDAH.
- Aman, 1984** Estudo avaliou os efeitos do metilfenidato apenas em indivíduos adultos saudáveis.
- Wood, 1976** Estudo utilizou como critério diagnóstico dos participantes um formulário elaborado por um dos autores do estudo.
- Mowinckel, 2017** Participantes do grupo controle eram indivíduos adultos saudáveis.
- Sonuga-Barke, 2009^b** Estudo comparou formulações de metilfenidato de liberação prolongada *versus* placebo.
- Reinhardt, 2007** Trata-se de um estudo de coorte não controlado.
- Zimmerman, 1958** Trata-se de um estudo caso-controle. Participantes avaliados também não atendiam aos critérios de elegibilidade.
- Scuffham, 2010** Estudo comparou metilfenidato OROS *versus* placebo.
- Biehl, 2016** Participantes do grupo controle eram indivíduos adultos saudáveis.
- Spencer, 2004** Estudo comparou formulações de metilfenidato de liberação prolongada em diferentes dosagens *versus* placebo.
- Vansickel, 2011** O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do metilfenidato no tabagismo de pacientes adultos diagnosticados com TDAH.
- Overtoom, 2009** Intervenções não foram realizadas de forma randomizada no estudo.
- Verster, 2008** O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do metilfenidato na condução de veículos por pacientes adultos diagnosticados com TDAH.
- Sonneville, 1991** Participantes incluídos no estudo apresentavam idade entre 8 e 12 anos.
- Van Reekum, 1994** Trata-se de uma carta ao editor.
- Jensen, 2004** Estudo não preencheu os critérios de elegibilidade quanto ao desenho do e população analisada. Os desfechos avaliados também não fazem parte do escopo dessa revisão.
- Kurland, 1978** Participantes do estudo eram crianças com diagnóstico de TDAH.
- Schranter, 2016** O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do metilfenidato nas funções da dopamina de pacientes diagnosticados com TDAH.
- Heber, 2016** Não é mencionada de forma clara a idade dos participantes incluídos.
- Joshi, 2017** Estudo avaliou formulação de metilfenidato de liberação prolongada.

Wender, 2002	Estudo não está disponível.
Mattes, 1984	Participantes do grupo controle eram indivíduos adultos sem diagnóstico de TDAH.
Robison, 2010	Tratam-se de publicações referentes a um mesmo estudo. Estudo comparou metilfenidato OROS <i>versus</i> placebo.
Williams, 2010	
Reimherr, 2010	
Hunt, 1986	Estudo não está disponível.
Wender 2001	Estudo utilizou <i>Utah Criteria ADHD</i> como critério diagnóstico para os participantes incluídos.

Tabela 7 – Características dos estudos excluídos da síntese quantitativa

<i>Ni, 2013 e 2016</i>	
Método	Ensaio clínico aberto, randomizado, <i>head-to-head</i>
Delineamento	-
Participantes	Foram recrutados participantes, com idades entre 18 e 50 anos, por meio de anúncios nas clínicas ambulatoriais do Departamento de Psiquiatria, do Hospital Nacional da Universidade de Taiwan, de Taipei, de Taiwan e nos jornais. De forma geral, não foram observadas diferenças significativas nas características basais, em termos de sexo, idade, nível de escolaridade, emprego e gravidade clínica, entre os participantes tratados com metilfenidato-IR e aqueles tratados com atomoxetina. No entanto, o grupo atomoxetina apresentou maior gravidade clínica avaliada pelo <i>Clinical Global Impression-Severity Scale</i> em comparação ao grupo metilfenidato-IR. No grupo do metilfenidato-IR, 20 participantes (77%) completaram as avaliações finais, sendo que os motivos de evasão incluíram: questões pessoais (n = 4), perda de contato (n = 1) e mudança no tratamento (n = 1). No grupo da atomoxetina, apenas três participantes não completaram as avaliações finais, todo por questões pessoais (n= 23, 88%).
Intervenções	Cinquenta e dois pacientes com TDAH, sem histórico prévio de uso de medicamentos, foram incluídos no estudo e randomizados para os grupos metilfenidato-IR (n=26, 15 homens) ou atomoxetina (n=26, 15 homens). As doses médias diárias na semana 4-5 foram de 28,8 mg para o grupo metilfenidato-IR e 82,0 mg (1,2 mg/kg) para o grupo atomoxetina. Já na semana 8-10, as doses médias utilizadas foram de 34,8 mg para o grupo metilfenidato-IR e 83,0 mg (1,2 mg/kg) para o grupo atomoxetina.

Desfechos	O desfecho primário avaliado foi a mudança na variabilidade intra-individual no tempo de reação (IIV-RT) após 8-10 semanas de tratamento medicamentoso. Os desfechos secundários avaliados foram mudanças, após 8-10 semanas de tratamento, em outros índices convencionais do Teste de desempenho contínuo de Conners' (CCPT) e do modelo de distribuição ex- <i>Gaussiano RT</i> .
Intervenções	Os pacientes foram randomizados para receber metilfenidato ou placebo durante 13 semanas de estudo (1 semana de teste e 12 semanas de tratamento). As doses de metilfenidato foram tituladas a partir de uma dosagem inicial de 10 mg, três vezes ao dia, nos 2 a 3 primeiros dias, seguida de 20 mg, três vezes ao dia, nos dias 4 a 5 dias seguintes e, finalmente, ajustadas para a dose alvo de 30 mg, três vezes ao dia, a partir do oitavo dia. Todos os participantes receberam terapia cognitivo-comportamental (TCC) duas vezes por semana para dependência de cocaína.
Desfechos	Foram mensurados desfechos relativos aos sintomas de TDAH, como: índices de eficácia avaliados pelo médico e por auto avaliação por meio do <i>ADHD Symptom Checklist</i> . Desfechos relativos ao uso de substâncias, como: urinálise, <i>ASI</i> , <i>Tiffany Cocaine Craving Scale</i> e auto relato. E, por fim, desfechos de segurança, como: ocorrência de efeitos adversos e adesão ao tratamento.
<i>Kinsbourne, 2001</i>	
Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Foram selecionados 17 pacientes adultos (7 do sexo masculino e 10 do sexo feminino), com sintomas de TDAH na vida adulta e na infância. Nenhum dos participantes possuía diagnóstico prévio de TDAH ou havia feito uso de medicamentos psicoativos previamente.

Intervenções	Os pacientes foram randomizados (de forma contrabalanceada) para receber uma das doses do medicamento. Todos os pacientes utilizaram placebo, 5 mg, 10mg e 20mg de metilfenidato e foram submetidos a quatro testes com duração de 30 minutos cada.
Desfechos	Foi avaliada a relação entre a dose de metilfenidato e o desempenho dos participantes com TDAH no <i>Continuous Paired-Associate Learning Test (CPALT)</i> , um teste de aprendizado amplamente utilizado em crianças.
Turner, 2005	
Método	Ensaio clínico randomizada, duplo-cego, controlado com placebo
Delineamento	Cruzado (<i>crossover</i>)
Participantes	Foram incluídos 24 participantes com diagnóstico de TDAH ou dificuldades de atenção. A idade média dos participantes era 29 anos no grupo P/D e 28 anos no grupo D/P.
Intervenções	Os 24 participantes foram randomizados de modo que 10 participantes receberam primeiro a dose de placebo (grupo P/D) e 14 participantes receberam primeiro a dose de 30 mg de metilfenidato (grupo D/P). Os grupos foram pareados por idade, QI verbal <i>NART</i> e <i>GSI</i> .
Desfechos	O desfecho avaliado foram os efeitos do metilfenidato na memória de trabalho espacial de adultos com diagnóstico de TDAH.

2.6 Discussão

A heterogeneidade nas características dos estudos primários e escalas empregadas na mensuração dos desfechos permite afirmar que ainda não há evidências consistentes e conclusivas sobre os benefícios do uso de metilfenidato de liberação imediata em indivíduos adultos com diagnóstico de TDAH. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (Maidment, 2003; Wilens, 2003) e reforçam a ausência de suporte para a recomendação do uso do medicamento nessa faixa etária por parte das agências regulatórias internacionais (FDA, 2007; EMA, 2009).

O número de registros recuperados na busca eletrônica demonstra adequada sensibilidade das estratégias de busca eletrônicas realizadas. Um limitado número de estudos têm sido realizados com o foco de avaliar a eficácia e segurança do metilfenidato em adultos com TDAH. No processo de análise e seleção dos estudos, principalmente na etapa de leitura dos textos completos, muitos estudos foram excluídos por avaliarem o uso de metilfenidato em crianças e/ou adolescentes ou por terem como objeto de análise formulações de liberação prolongada do metilfenidato.

Na maioria dos estudos (5/8) foi apresentado algum resultado indicando benefício no uso do metilfenidato. Entretanto, os resultados foram obtidos em amostras pequenas (o maior estudo foi realizado com 146 participantes), não sendo possível mensurar se a diferença entre os resultados obtidos entre os grupos representa algum benefício no uso fora das condições controladas comuns aos ensaios clínicos.

O risco de viés elevado ou indefinido dos estudos incluídos é outro fator que compromete a qualidade da evidência encontrada. De forma geral, a análise do risco de viés demonstrou que os estudos incluídos apresentam falhas metodológicas que colocam em dúvida a validade dos resultados. A qualidade dos métodos de seleção dos participantes e detecção dos desfechos foi majoritariamente indefinida, e o mascaramento dos profissionais e participantes foi adequada em somente metade dos estudos disponíveis. Destaca-se o fato de que a maioria dos estudos apresentou elevado risco de viés de desfechos incompletos (viés de atrito). Isso significa que a evidência disponível tem alto risco de ser incompleta e de existirem resultados não reportados nas publicações dos estudos. O alto ou indefinido risco de viés foi um problema encontrado tanto nesse trabalho, quanto na revisão sistemática conduzida por Storebo et al. (2015), que avaliou os benefícios e danos do uso do metilfenidato em crianças. Embora sejam avaliações em populações diferentes, pode-se concluir que a má qualidade dos relatos dos estudos sobre o

uso do metilfenidato para o tratamento do TDAH é um fator limitante para garantir o uso eficaz e seguro desse medicamento.

Extrapolando os domínios previstos e empregados na avaliação do risco de viés apresentada nesse trabalho, estão outras questões que também podem contribuir para tornar os resultados tendenciosos. A forma como um estudo é conduzido, a publicação ou não de seus resultados na íntegra, a coerências entre comparações realizadas e a forma como os resultados são apresentados, por exemplo, são questões importantes a serem consideradas (Bero, 2017). É possível que um estudo seja realizado com todo rigor metodológico e, portanto, apresentar baixo risco de viés e, ainda assim, seus resultados serem tendenciosos (Bero, 2017). Nesse contexto, os conflitos de interesses, incluindo o patrocínio de pesquisas ou individual, podem ser uma fonte importante de parcialidade dos resultados. A associação entre conflitos de interesses financeiros e publicação de resultados favoráveis já está bem estabelecida na literatura e deve ser considerada na análise crítica de qualquer avaliação de intervenções em saúde (Lundh, 2017^a; Lundh, 2017^b). Sabe-se que realização ou financiamento de ensaios clínicos pela indústria farmacêutica são esperados, uma vez que se tratam de estudos com custo elevado, bem como cabe ao fabricante desenvolver e estudar seus produtos adequadamente para registrá-los junto às agências regulatórias. Contudo a transparência na condução desses estudos e no relato dos resultados ainda são pontos críticos.

Neste trabalho, entre os estudos que receberam financiamento da indústria farmacêutica (Spencer, 2011; Tenenbaum, 2002; Kuperman, 2001; Spencer, 2003, Spencer 2004^a, Spencer, 2004^b; Spencer 2005), três apresentaram resultados favoráveis ao uso de metilfenidato e dois não demonstraram benefício no uso do medicamento. Nos estudos em que não foi observado benefício associado ao uso do metilfenidato, o objetivo principal era avaliar a eficácia de outros medicamentos como alternativa terapêutica para o tratamento do TDAH. Assim como nos estudos em que foi observado benefício, a fabricante do medicamento objeto do estudo era a financiadora do mesmo. Logo, recomenda-se cautela na análise dos resultados produzidos nesses trabalhos, uma vez que, além dos vieses metodológicos, eles apresentam um conflito de interesse importante e potencialmente tendencioso para o favorecimento de resultados benéficos associados ao uso do metilfenidato.

Os resultados encontrados parecem controversos mesmo considerando-se individualmente os resultados dos estudos primários. Entre os cinco estudos que compararam metilfenidato com placebo, quatro encontraram resultados benéficos associados ao uso do medicamento (Kooij, 2004; Schubiner, 2002; Spencer, 2005 e Spencer, 2003, 2004^a, 2004^b), enquanto em um deles

não foi demonstrado qualquer benefício nesse uso (Carpentier, 2005). A opção pelo uso de placebo como grupo controle em estudos de intervenção é um tópico controverso e extensivamente discutido entre cientistas sob os pontos de vistas ético e de validade científica dos resultados (Ovosí, 2017). O uso de placebo é tido como aceitável em investigações iniciais sobre a eficácia de uma intervenção, em quadros clínicos com evidente tendência a melhora espontânea, em doenças com componente psicológico importante ou situações em que ausência de um tratamento ativo, por algum período de tempo, não cause grande desconforto ou resulte em danos graves (Ovosí, 2017). Entretanto, esse uso é questionável no caso de ensaios clínicos que realizam intervenções, para as quais alternativas terapêuticas estão disponíveis, uma vez que os desfechos benéficos em função da intervenção ativa podem ser superestimados (Moncrief, 2004). Assim, as evidências de benefício observadas nos estudos que compararam metilfenidato com placebo precisam ser consideradas sob esse prisma na tomada de decisão clínica. Além disso, ressalta-se que os estudos que demonstraram benefício no uso do metilfenidato para tratamento do TDAH em adultos tiveram curto tempo de duração, aquele com maior tempo de duração (6 meses) foi identificado, mas não pode ser recuperado na íntegra por falta de informações suficientes sobre qualquer publicação do estudo completo.

As limitações apontadas pelos próprios autores em seus estudos são outro fator que deve ser ponderado na análise dos resultados encontrados. Por se tratar de um medicamento que pode causar dependência e abuso (Freese *et al.*, 2012), o curto período de duração da maior parte dos estudos (entre 6 e 18 semanas) e a ausência de ajuste de dosagem adequada do medicamento, citada por Carpentier *et al.* (2005), são fatores que podem comprometer a análise de eficácia e, principalmente, de segurança do tratamento.

Outros aspectos cruciais são o tamanho amostral, apontado por vários autores como um fator limitante para a extrapolação dos resultados encontrados, além dos critérios de elegibilidade da amostra. Em dois estudos (Spencer, 2005; Spencer, 2011) os autores mencionam os critérios de elegibilidade como uma limitação de seus trabalhos, sendo que em um deles somente pacientes que já apresentavam uma boa resposta clínica e boa tolerabilidade ao metilfenidato de liberação imediata na primeira fase do estudo foram incluídos para a fase de randomização. Nesse estudo, pacientes que inicialmente não toleraram o uso do medicamento ou não apresentaram melhora dos sintomas de TDAH foram excluídos da análise dos dados, comprometendo a validade dos resultados de eficácia e segurança apresentados. Esse estudo realizou uma comparação entre diferentes formulações do metilfenidato, se mostrando adequado para avaliação de questões relacionados a adesão ao tratamento e aceitabilidade, uma vez que a diferença entre as

formulações resulta em menor número de doses administradas e pode favorecer o uso do medicamento pelo paciente.

A presença de comorbidades também foi apontada pelos autores como um possível fator de confusão que pode ter influenciado na avaliação dos benefícios do metilfenidato na melhoria dos sintomas de TDAH. No entanto, sabe-se que é alta a prevalência de comorbidades psiquiátricas, como ansiedade, depressão, tiques nervosos e deficiência intelectual (Kessler *et al.*, 2006; Cheng *et al.*, 2017), entre indivíduos adultos com TDAH. Logo, avaliar a eficácia do metilfenidato para o tratamento dos sintomas do TDAH em indivíduos que apresentam comorbidades pode resultar em uma análise mais próxima da situação de uso cotidiano do medicamento (Kooji, 2004). Portanto, não deveria ser entendida como um fator de confusão.

Informações sobre a segurança de uma intervenção, tanto quanto sobre sua eficácia, são fundamentais para uma decisão equilibrada em saúde. Eventos adversos associados a medicamentos estão entre as principais causas de morbimortalidade no mundo e são responsáveis por gastos em saúde significativos (OMS, 2017). No entanto, a ausência ou baixa qualidade dos relatos de eventos adversos em ensaio clínicos costuma ser recorrente (Hodkinson *et al.*, 2013).

Em todos os estudos incluídos nesse trabalho os eventos adversos associados às intervenções foram relatados de forma inconsistente. Observou-se que em todos os estudos estava descrita ao menos uma frase que fizesse referência ao perfil de segurança e/ou tolerabilidade do metilfenidato e que em seis deles havia alguma descrição de eventos adversos com dados de frequência. Contudo, a ausência da descrição do método utilizado para mensuração dos eventos adversos, do momento em que os eventos relatados foram mensurados e sobre como foi realizada a análise de causalidade limitam a confiabilidade dos dados apresentados e as conclusões possíveis a respeito do perfil de segurança do medicamento. Soma-se a isso as limitações dos ECR, presentes nos estudos incluídos e já discutidas nesse trabalho, referente ao tamanho da amostra, acompanhamento de participantes, entre outras que contribuem para tornar a avaliação dos eventos adversos inadequada (FORTIN *et al.*, 2006; SAINI *et al.*, 2014; ZORZELA *et al.*, 2016).

A preocupação já demonstrada pela EMA (Inglis *et al.*, 2016) com o surgimento de eventos adversos cardiovasculares associados ao uso de metilfenidato também foi observada em cinco dos estudos avaliados. Em quatro deles (Spencer, 2011; Schubiner, 2002; Kuperman, 2001; Spencer, 2005) os pacientes foram submetidos a exames de eletrocardiograma, em diferentes

momentos e frequência, e no outro (Kooji, 2004) foram realizadas medidas frequentes de pressão arterial e frequência cardíaca. No estudo de Spencer et al (2005), sete participantes deixaram o estudo devido a aumento na pressão arterial. No entanto, a ausência ou incompletude do relato desses dados impossibilita uma avaliação adequada dos mesmos e reforça como os ensaios clínicos são falhos em reportar e tratar adequadamente dados sobre eventos adversos (Hodkinson et al, 2013).

A partir da avaliação de eventos adversos reportados em dados não publicados (como websites, conferências e dados da indústria), Golder et al (2016) demonstram que há um número significativo de eventos adversos associados a intervenções em saúde que permanece oculto ou tem seu acesso dificultando e, ainda, que o número e o intervalo de eventos adversos podem ser maiores em versões não publicadas do que versões publicadas do mesmo estudo. Essa questão deve ser considerada no cenário deste trabalho frente a baixa qualidade do relato de eventos adversos disponível nos estudos; o número expressivo de eventos adversos associados ao medicamento listado por um de seus fabricantes (Novartis, 2013) e pelas agências regulatórias (Inglis *et al.*, 2016); e os potenciais efeitos nocivos já associados ao uso do metilfenidato (Storebø *et al.*, 2018).

Para melhorar nossa capacidade de detectar dados sobre eventos adversos, como previsto no protocolo de revisão sistemática apresentado neste trabalho, serão incluídos na revisão estudos observacionais (como estudos de coorte, estudos de casos, séries de casos e relatórios de casos), com a finalidade específica de fornecer dados sobre desfechos nocivos associados ao uso de metilfenidato. Os estudos observacionais, não aleatorizados são delineamentos de estudo importantes para capturar dados sobre os efeitos nocivos (HIGGINS et al., 2011; LOKE et al., 2011).

Embora extrapole o escopo dessa revisão sistemática, um aspecto fundamental que antecede a discussão sobre a eficácia de qualquer intervenção para o tratamento do TDAH, mas que merece ser considerado, refere-se aos critérios utilizados para o diagnóstico do transtorno em adultos, bem como o diagnóstico em si. O diagnóstico de TDAH em adultos é cercado de controvérsias e incertezas, uma vez que: 1) os sintomas associados à presença do transtorno são inespecíficos e podem ser confundidos com os sintomas de diferentes outros transtornos psiquiátricos (Kessler *et al.*, 2006; Cheng *et al.*, 2017; INCB, 2017) e 2) os critérios diagnósticos disponíveis, na maioria dos casos, foram desenvolvidos para a detecção de sintomas em crianças (Wakefield, 2016), como é o caso dos critérios do DSM-IV. Observou-se que a maioria dos estudos incluídos empregou os critérios estabelecidos no DSM-IV para diagnóstico dos participantes

dos ensaios, o que já representa um problema, uma vez que eles não são adequados para tanto (Wakefield, 2016). Isso provavelmente se deve a ausência da versão atual dos critérios diagnósticos propostos pela APA, uma vez que o DSM-V foi publicado em 2013 e os estudos incluídos entre os anos de 2002 e 2011. Logo, nos parece que tão importante quanto prover evidências adequadas que deem suporte para o uso do metilfenidato na prática clínica, é a melhor compreensão acerca da existência ou não do TDAH nessa faixa etária e, posteriormente, se couber, a revisão dos critérios diagnósticos desse grupo da população.

As evidências disponíveis até momento permitem afirmar que ainda não há evidências consistentes e conclusivas disponíveis sobre os benefícios do uso de metilfenidato de liberação imediata em indivíduos adultos com diagnóstico de TDAH, bem como acerca do seu perfil de segurança nesses indivíduos. Logo, sua prescrição contraria o princípio da saúde baseada em evidências que representa uma integração entre a prática clínica, os valores dos pacientes e as melhores evidências disponíveis para a tomada de uma decisão em saúde (Masic, 2008) e expõe o usuário do medicamento a possíveis riscos desnecessários. De igual modo, seu fornecimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em alguns estados e municípios brasileiros contraria a lógica e critérios estabelecidos dentro do SUS para a incorporação de tecnologias pelo sistema (Brasil, 2016), sendo recomendada a revisão dos critérios e políticas de fornecimento de medicamentos nesses locais a fim de garantir a segurança dos pacientes e uniformidade de conduta dentro do sistema.

3 CONCLUSÃO

O alto risco de viés e a ausência de evidências conclusivas que deem suporte para tomada de decisão clínica quanto ao uso do metilfenidato em pacientes adultos diagnosticados com TDAH, são fatores limitantes para garantir o uso eficaz e seguro desse medicamento. Diante do aumento dos diagnósticos do TDAH e o crescente uso do metilfenidato entre indivíduos nessa faixa etária, recomenda-se que o tema seja explorado em pesquisas primárias futuras, com devido rigor metodológico, transparência e com maior número de indivíduos e período de duração.

Enquanto isso não acontece, a definição de protocolos clínicos e ações para aprimorar a prática clínica no tratamento desses pacientes são fundamentais para que a escolha terapêutica seja realizada com base nas melhores evidências em saúde disponíveis, assegurando a efetividade do tratamento ao menor risco de danos possível. A ausência de evidências conclusivas também deve ser interpretada como uma evidência no momento da escolha por uma intervenção.

4 PUBLICAÇÕES

4.1 Publicações em periódicos

Cândido R, Perini E, Menezes de Pádua C and Junqueira D. *Web-based questionnaires: Lessons learned from practical implementation of a pharmacoepidemiological study*. F1000Research 2017, 6:135 (doi: 10.12688/f1000research.10869.1)

Brandão GMS, Cândido RCF, Rollo HA and Junqueira DR. *New oral anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews*. J. Vasc. Bras. Porto Alegre, 2018 [no prelo].

Rosa MB, Cândido RCF, Nascimento RCRM. O uso seguro de medicamentos no Brasil. Consensus 2018: VIII (26): p. 36-45.

4.2 Trabalhos aprovados para apresentação em congressos

Cândido R, Perini E, Menezes de Pádua C, Junqueira D. **Uso do metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários**. In: X Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2017, Florianópolis. X Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2017.

Cândido R, Perini E, Menezes de Pádua C and Junqueira D. *Off-label use of methylphenidate for cognitive enhancing among academic students*. In: 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE, 2017), 2017, Montreal. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2017.

Cândido R, Menezes de Pádua C, Perini E and Junqueira D. *Non-Prescription Use of Opioids Among University Students*. In: 34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE, 2018), 2018, Prague. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2018.

Carvalho NP, Mendicino CCP, Cândido RCF, Alecrim DJD, Menezes de Pádua CA. **Percepções de Mulheres transgêneras sobre a profilaxia pré-exposição ao HIV: uma**

revisão da literatura. In: 12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2018, Rio de Janeiro.
12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Protocolo de Revisão Sistemática



Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults (Protocol)

Cândido RCF, Golder S, Menezes de Padua CA, Perini E, Junqueira DR

Cândido RCF, Golder S, Menezes de Padua CA, Perini E, Junqueira DR.
Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD013011.
DOI: 10.1002/14651858.CD013011.

www.cochranelibrary.com

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
BACKGROUND	1
OBJECTIVES	4
METHODS	4
ACKNOWLEDGEMENTS	9
REFERENCES	9
APPENDICES	14
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	17
DECLARATIONS OF INTEREST	18
SOURCES OF SUPPORT	18

[Intervention Protocol]**Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults**

Raissa Carolina F Cândido¹, Su Golder², Cristiane A Menezes de Padua¹, Edson Perini³, Daniela R Junqueira⁴

¹Faculty of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

²Department of Health Sciences, University of York, York, UK. ³Centro de Estudos do Medicamento (Cemed), Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil. ⁴Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada

Contact address: Daniela R Junqueira, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, 8215 112 St NW, Suite #1702, College Plaza, Edmonton, Alberta, T6G 2C8, Canada. junqueir@ualberta.ca, danijunqueira@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group.

Publication status and date: New, published in Issue 4, 2018.

Citation: Cândido RCF, Golder S, Menezes de Padua CA, Perini E, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD013011. DOI: 10.1002/14651858.CD013011.

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

This is a protocol for a Cochrane Review (Intervention). The objectives are as follows:

To evaluate the benefits and harms of immediate-release methylphenidate compared with placebo or other pharmacological interventions for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.

BACKGROUND

Description of the condition

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is defined as a mental health disability which usually begins between the ages of three and six, and is characterised by three main symptoms: inattention, impulsivity, and hyperactivity. The intensity of the symptoms tends to decrease with ageing, but in 40% to 50% of people diagnosed with ADHD in childhood, symptoms may persist during adolescence and adulthood (NIMH 2016; Sibley 2016). Recent studies have shown that in some cases, symptoms of ADHD may appear only in adulthood (Caye 2016). Symptoms may also be associated with the onset and persistence of secondary disorders or diseases (Cheng 2017; Fayyad 2017; NIMH 2016).

The persistence of symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity may negatively affect the individual's social, academic or professional activities (APA 2013).

The diagnosis of ADHD is based on the presence of at least six of the 18 symptoms that are indicative of inattention, hyperactivity and impulsivity. This core list of symptoms was developed by the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5; APA 2013), to be applied for the diagnosis of ADHD in children; it is also listed in the International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10; WHO 1992). The symptoms should be observed in different circumstances of the individual's daily life and must represent a negative disruption to regular activities and tasks related to one or more contexts of life. In addition, the symptoms may be recognised in a variety of degrees of intensity, depending on the specific characteristics of each individual, their overall behaviour, and on the predominance of one symptom or another. Considering the predominance of one symptom or another, ADHD may be classified into three subtypes: predominantly inattentive; predominantly hyperactive or impulsive; or combined (in which all symptoms are present, but there is no clear predominance among them). The inattentive subtype is characterised by becoming distracted or struggling to concentrate when performing tasks, combined with a lack of persistence, a lack of a sense of planning and an inability to organise tasks or things. Hyperactivity is a pattern of excessive motor activity in children and restlessness in adults. Finally, the impulsiveness subtype is manifested when the individual takes actions or has attitudes with no judgement or awareness of the possible consequences or associated risks (APA 2013). The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) was developed to support the diagnosis of ADHD in adults; it consists of a set of structured questions, based on the DSM-5 criteria (APA 2013), and has been demonstrated to have high sensitivity and specificity when applied to the detection of ADHD symptoms in adults (Ustun 2017). The prevalence of ADHD in adults is lower than the prevalence in children and adolescents, which ranges between 3% and 7% (Polanczyk 2007; Thomas 2015). The variation in the estimates of the prevalence of ADHD in children is probably due to the diagnostic criteria used (Polanczyk 2014; Thomas 2015). Overall, prevalences estimated using the third, revised edition of the DSM (APA 1987) are 2.42% to 3% lower than prevalences estimated using the third (APA 1980) or fourth (APA 1994) editions of the DSM (Thomas 2015). Similarly, prevalences estimated using the ICD-10 are 4.1% lower in comparison with prevalences estimated using the DSM-IV (Thomas 2015). Nevertheless, prevalence rates of ADHD in children have remained stable in the last 30 years (Polanczyk 2014). The average prevalence of ADHD in adults is estimated to be at 2.8% and appears to be associated with the economic development of the country, with higher resource-rich settings presenting higher prevalences (average of 3.3%) (Fayyad 2017). Differences in the prevalence of prescribing and dispensing medicines are also observed between regions within

the same country which have different socioeconomic characteristics of access to health care services and medications (Perini 2014).

ADHD is more frequent in males, with a ratio of 2:1 in children and of 1.6:1 in adults. However, symptoms of inattention tend to appear much later in males than in females, and the inattentive subtype is the most prevalent in adults with ADHD (APA 2013; Cheng 2017). The presence of multimorbidity in these individuals is extremely common and ADHD in childhood often overlaps with other disorders - such as challenging disorder and conduct disorder - which imposes an additional layer of difficulty in diagnosing the spectrum of individuals' problems (APA 2013; NICE 2016). In adulthood, ADHD commonly coexists with other psychiatric conditions such as anxiety, depression, nervous tic, and intellectual disability (Cheng 2017; Kessler 2006).

Description of the intervention

Psychostimulant medications, such as amphetamines, have been used in the treatment of children and adolescents with ADHD since the 1930s (Bradley 1937); and methylphenidate, dexamphetamine, and atomoxetine are recommended treatments for individuals with ADHD (Kolar 2008; NICE 2016). Research has suggested that stimulants are effective in reducing ADHD symptoms, contributing to better productivity at work and a decrease in suicidal behaviour (Chen 2014; Meszaros 2009; Wigal 2010). However, the authors of a recent systematic review were unable to establish whether the benefits of treatment with methylphenidate are more significant than the harms (compared with placebo or no treatment) in the treatment children and adolescents with ADHD (Storebo 2015).

Pharmacological treatment is considered the first-line treatment for adults with moderate or severe ADHD, with methylphenidate being the first choice (NICE 2016). The second pharmacological treatment choice is atomoxetine, a non-stimulant drug which, because of its lower potential for abuse, is also indicated as the first option to treat patients with comorbid substance use disorder. A third-line option includes the medications bupropion, modafinil and desipramine. Cognitive behavioural therapy is an option for people who do not tolerate drug therapy or choose not to use medications, and this approach can also be used in combination with pharmacological treatment (DynaMed Plus 2016).

Methylphenidate is available in different types of formulation. The more common types of formulation used are immediate release and extended or controlled release. Immediate-release formulations are absorbed instantly after the tablet or capsule is ingested. A maximum concentration of the medication in the blood is achieved in a short period and the onset of action is fast. Extended-release formulations are absorbed more slowly. The concentration in the blood and the effects in the organisms of a medicine delivered by an extended-release formulation are maintained for a longer period of time (Perrie 2012).

Factors such as dose, type of formulation, and the presence of comorbid substance use disorders appear to modify the efficacy of methylphenidate in the treatment of children and adults with ADHD. It has been shown that doses greater than 77.4 mg/day may increase the benefits of treatment with methylphenidate, but this effect appears to decrease with the use of extended-release formulations in patients with comorbid substance use disorder. Treatment duration and dosage is not related to any benefit that may be experienced by people with ADHD receiving methylphenidate (Castells 2011). An individualised approach is extremely important in the treatment of adults, with special consideration of conditions coexisting with ADHD. The objective is to offer the optimum dose of the medicine so that the person being treated obtains benefits while being exposed to the lowest risk of harms, i.e. the lowest risk of adverse events (NICE 2016).

The ideal dose of methylphenidate varies and should be titrated individually over four to six weeks, so allowing treatment of symptoms and management of adverse events (NICE 2016). Initial treatment should begin with low doses (5 mg, two or three times daily for immediate-release preparations and equivalent for other preparations) and should be increased accordingly until maximum doses are reached (maximum doses vary between 60 mg and 100 mg/day) (NICE 2016; Novartis 2007). The recommended Defined Daily Doses (DDD) of methylphenidate by the World Health Organization is 30 mg/day for adults (WHO 2017).

How the intervention might work

Methylphenidate is a central nervous system stimulant of indirect sympathomimetic action, which presents a mode of action similar to dexamphetamine (Sweetman 2014). It facilitates dopaminergic and noradrenergic transmission by inhibiting dopamine and norepinephrine transporters, decreasing receptivity and, consequently, increasing the extracellular concentration of neurotransmitters (Engert 2008; Schabram 2014; Volkow 2001). However, the mechanism of action of methylphenidate has not yet been fully elucidated.

Research findings suggest that individuals with ADHD have a higher number of dopamine transporter binding sites. The binding of methylphenidate to these receptors prevents reuptake of dopamine. Therefore, the decrease in the availability of these receptors for connection is directly related to the clinical improvement of ADHD symptoms (Dresel 2000). This increase in dopamine in the synaptic cleft as a function of methylphenidate action results in improved attention and decreased distraction, modulating the sense of motivation and interest in performing tasks that, consequently, improves performance (Volkow 2002). In animal models, it has been observed that the inhibition of norepinephrine reuptake by methylphenidate is more prominent than seen in previous studies, and may result in persistent improvements in ADHD symptoms in those treated from adolescence to adulthood (Somkuwar 2015). This sympathomimetic activity is linked to one of the greatest current concerns regarding the use of methylphenidate: the risk of cardiovascular adverse effects associated with the drug. The inhibition of norepinephrine reuptake is the most likely cause of an increase in blood pressure and heart rate in people using methylphenidate (Heal 2006). Regarding the pharmacokinetic profile, the oral bioavailability of methylphenidate ranges from 11% to 53%, with the maximum concentration given by immediate-release formulation approximately two hours after the administration of the drug; the terminal half-life of the drug is two hours (Chan 1983; Wargin 1983).

Why it is important to do this review

There have been many clinical trials on the use of methylphenidate for treating ADHD in children and adolescents. Several systematic reviews and meta-analyses have also been published on the effect of methylphenidate in this population (Charac 2011; Charac 2013; Hanwella 2011; Kambeitz 2014; Maia 2017; Punja 2013; Reichow 2013; Storebo 2015). Fewer studies have focused on the use of methylphenidate in adults with ADHD, which has resulted in many countries contraindicating its use in this age group (EMA 2009).

The available evidence is controversial and incomplete, and one cannot draw firm conclusions about the pattern of beneficial and harmful outcomes of treating adults with ADHD (Maidment 2003; Wilens 2003). Findings from a review on the use of methylphenidate for treating ADHD in adults demonstrated conflicting results between the six controlled clinical trials evaluated at that time: three studies apparently suggested treatment efficacy, whilst two studies allegedly failed to show efficacy, and the results from one study were considered conflicting (Maidment 2003). The review was narrative in nature and did not attempt to synthesise the individual studies' findings by outcomes but instead described results by study. The review did not provide details on methylphenidate formulation types and did not differentiate treatment results by comparison (i.e. methylphenidate versus placebo and methylphenidate versus other medications, e.g. bupropion and lithium). A more recent review suggested that methylphenidate is more efficacious than placebo in treating adults with ADHD, based on five randomised controlled trials (RCTs), and 10 open-label extension studies of initial short-term RCTs (Fredriksen 2013). The review was also mostly narrative and did not synthesise results by outcomes and methylphenidate formulation types.

When immediate-release methylphenidate was compared to placebo in adults with childhood-onset ADHD, researchers observed a significant improvement in ADHD symptoms in patients using immediate-release methylphenidate, with an effect estimate of 78% versus 4% for placebo (Spencer 1995). However, another study found no significant difference between immediate-release methylphenidate and placebo (Kuperman 2001). In paediatric patients with ADHD, findings from a systematic review of immediate-release versus extended-release methylphenidate demonstrated that the extended-release formulation had a modest effect on the severity of symptoms (Punja 2013). The reasons for the variability of these findings among studies are not clearly documented in the literature, but they appear to be related to factors such as dose, type of formulation and treatment regimen (Castells 2011). The inconsistency of this evidence and the absence of systematic reviews with methodological rigour might represent a negative impact on clinical decision making (Maidment 2003; Wilens 2003).

Methylphenidate has been associated with potentially harmful effects such as changes in diastolic and systolic blood pressure of over 10 mmHg; development or worsening of psychiatric disorders; and exacerbation of pre-existing psychotic or manic symptoms (EMA 2009; US FDA 2007). In general, adverse or harmful effects associated with healthcare interventions are the leading causes of morbidity and mortality in many countries, and create

significant economic burden. It is important to summarise these outcomes in systematic reviews in order to facilitate balanced decisions in healthcare (Loke 2011; Zorzela 2016), however, research has consistently shown that reporting of adverse effects in clinical trials is often poor and biased (Golder 2011; Ioannidis 2009; Loke 2015; Saini 2014; Schroll 2016). We aim to address these problems by including additional study designs that have demonstrated relevant sources of data on adverse effects (Golder 2011; Loke 2011). Therefore, this systematic review will evaluate the beneficial and harmful effects of methylphenidate as reported in RCTs, and its harmful effects as reported in RCTs and observational studies. The contribution of this systematic review is to examine the benefit and harm profile of methylphenidate for the treatment of ADHD in adults, in accordance with a rigorous methodological approach (Higgins 2011a), and the PRISMA guidelines (Liberati 2009; Moher 2015).

OBJECTIVES

To evaluate the benefits and harms of immediate-release methylphenidate compared with placebo or other pharmacological interventions for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We will include randomised controlled trials (RCTs) for intended beneficial outcomes. We will include cross-over designs if the order of receiving treatments was randomised.

To improve our ability to detect data on adverse effects, we will include RCTs and observational studies (such as cohort studies, case control studies, case series and case reports), which we will use specifically to obtain data on harmful outcomes.

Our rationale for selecting studies according to type of outcome is that RCTs are designed to measure efficacy outcomes (Califf 2012), and are inadequate to assess adverse effects due to limitations in sample size, outcome assessment and follow-up of participants, among other reasons (Fortin 2006; Saini 2014; Zorzela 2014). On the other hand, observational, non-randomised studies, are important study designs to capture data on harmful outcomes (Loke 2011; O'Connor 2011).

Types of participants

Adults aged 18 years or older with a diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) Third Edition (DSM-III; APA 1980), Third Edition Revised (DSM-III-R; APA 1987), Fourth Edition (DSM-IV; APA 1994) or Fifth Edition (DSM-5; APA 2013), or with a diagnosis of hyperkinetic disorders according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Ninth Revision (ICD-9), and Tenth Revision (ICD-10) (WHO 1992).

Types of interventions

Immediate-release methylphenidate administered at any dosage as part of any treatment regimen, compared with placebo or other pharmacological interventions.

Types of outcome measures

Primary outcomes

1. Symptoms of ADHD. Changes in hyperactivity, impulsivity, and inattentiveness as symptoms of ADHD, measured over the short term (within six months) and long term (longer than six months), based on clinical assessment by a physician or by self-report, or measured by any validated clinical scale reported in the trials.
2. Serious adverse effects. Defined as any adverse effect that results in death or is life-threatening; requires hospital admission or prolonged hospitalisation; causes persistent or significant disability or incapacity; or that requires intervention to prevent permanent damage to a body structure or impairment of a body function. We will classify all other adverse effects as non-serious adverse effects (ICH 1996).

Secondary outcomes

1. General mental state changes. Changes in measures of depression, anxiety or other psychiatric symptoms and assessments of functioning, measured over the short term (within six months) and long term (longer than six months), based on clinical assessment by a physician or by self-report, or measured by any validated clinical scale reported in the trials.
2. Non-serious adverse effects. Defined as all adverse effects not classified as serious, including but not restricted to: cardiovascular, neurological, gastrointestinal and metabolic events, growth retardation and sleeping problems (ICH 1996).
3. Quality of life, as measured by validated psychometric instruments.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We developed two search strategies: a core search strategy to identify RCTs with the intention of extracting data on beneficial and harmful outcomes, and a second search strategy to identify non- randomised trials with the intention of extracting data related to harmful effects.

Our core search strategy includes both text word and indexed terms for the population of interest (patients with ADHD) and the intervention (methylphenidate). It is limited to RCTs using the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy (Lefebvre 2011). We designed this strategy for MEDLINE (Appendix 1) and will adapt it to search the databases listed below.

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; current issue) in the Cochrane Library, which includes the Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Specialised Register
2. Embase Ovid (1980 onwards)
3. MEDLINE Ovid (1946 onwards)
4. MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations Ovid (current issue)
5. MEDLINE Epub Ahead of Print Ovid (current issue)
6. CINAHL EBShost (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; 1980 onwards)

7. PsycINFO Ovid (1806 onwards)
8. Science Citation Index Web of Science (SCI; 1970 onwards)
9. Social Sciences Citation Index Web of Science (SSCI; 1970 onwards)
10. Conference Proceedings Citation Index - Science Web of Science (CPCI-S; 1990 to current)
11. Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities Web of Science (CPCI-SS&H; 1990 to current)
12. Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR; current issue) part of the Cochrane Library
13. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE; Final Issue: 2015 Issue 2) part of the Cochrane Library
14. ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov)
15. Open Trials (opentrials.net)
16. Drug Industry Documents (www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug)
17. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP; apps.who.int/trialsearch) Our search strategy to find data related to adverse effects is also designed for MEDLINE (Appendix 2) and is sensitive for all study designs (including cohort studies, case-control studies, case series and case reports. It includes an adapted version of the filter for adverse effects published by Golder 2006. Together with the databases listed above, we will also include the following two databases in the adverse effects search, which we selected on the basis of previous research on searching for adverse drug effects (Golder 2012).
 1. TOXLINE (US National Library of Medicine; 1940 onwards; toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm).
 2. British Library Direct (ondemand.bl.uk/onDemand/home).

We will search each database from inception onwards with no restrictions on date or language. The literature search will be performed by one author (SG) and another author will peer review the searches, in accordance with recommendations in the literature (McGowan 2015).

Searching other resources

We will contact specialists in the subject area and check citations of included studies to identify additional studies not captured by the electronic searches. We will also search for internal reports and conference proceedings on the websites of the European Medicines Agency (EMA; www.ema.europa.eu/ema), and the US Food and Drug Administration (FDA; www.fda.gov).

Data collection and analysis

Selection of studies

We will use the reference management software, EndNote (EndNote 2017), to merge titles returned from the searches and remove any duplicates. Two review authors will then independently screen the titles and abstracts to remove irrelevant records. Next, we will retrieve the full texts of potentially relevant reports, which we will screen for eligibility using a standardised study selection form; this form will highlight our complete inclusion and exclusion criteria. At this stage, we will link together multiple reports of the same study. We will contact authors of studies whenever there is insufficient information available to decide whether or not a study is eligible for inclusion. We will resolve disagreements in the selection process by consensus or by consulting a third review author. We will record our decisions in a PRISMA diagram (Moher 2009).

Data extraction and management

We will develop and use a standardised data extraction form. Two review authors will independently extract data from each included study and we will resolve disagreement by discussion or by consulting a third review author. We will obtain additional information from the authors of the selected studies when necessary. Our data extraction form will be tailored to record the following data.

1. Trial design
2. Trial setting
3. Characteristics of the participants
4. Characteristics of the treatment
5. Comparator interventions and any cointerventions

6. Methods used to measure the outcomes and follow-up duration
7. Outcomes and outcomes measures (any measures related to primary or secondary outcomes, as described under Types of outcome measures)
8. Financial conflict of interests

We will also extract data on the following essential elements related to harmful outcomes (Zorzela 2016).

1. How and when the adverse effect was ascertained
2. Methods to assess possible causality

Assessment of risk of bias in included studies

We will assess the risk of bias in RCTs across the following seven domains, using Cochrane's tool for assessing risk of bias (Higgins 2017).

1. Sequence generation (selection bias)
2. Allocation sequence concealment (selection bias)
3. Blinding of participants and personnel (performance bias)
4. Blinding of outcome assessment (detection bias)
5. Incomplete outcome data (attrition bias)
6. Selective outcome reporting (reporting bias)
7. Other potential bias*

Two review authors will independently perform this task, resolving any disagreements by discussion or by consulting a third review author.

We plan to assess the risk of bias resulting from some domains for different groups or outcomes separately, in accordance with the instructions outlined by Cochrane (Higgins 2017). Specifically, we will:

1. assess blinding of participants and personnel (performance bias) separately for: a) participants and b) personnel;

2. assess blinding of outcome assessment (detection bias) separately for: a) beneficial outcomes and b) harmful outcomes; and
3. assess incomplete outcome data (attrition bias) separately for: a) primary beneficial outcomes and b) harmful outcomes. We will rate the risk of bias in each domain as high, low or unclear, and we will provide a statement to support each of our judgements in accordance with the tool.

If necessary, we will revise the 'Risk of bias' domains to be assessed in accordance with new guidelines that may follow the release of the new Cochrane 'Risk of bias' tool (Sterne 2016), including issues regarding risk of bias of cross-over trials. We may also adjust our 'Risk of bias' assessment regarding vested interests according to any new instrument adopted by Cochrane addressing this issue, and which may accompany the new Cochrane 'Risk of bias' tool, soon to be released.

We will assess the risk of bias of non-randomised studies retrieved from the additional search for harmful effects in a two-stage process. First, we will apply a minimised tool, based on the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) (Higgins 2016; Sterne 2016), to evaluate design-specific domains related to risk of bias. Then, we will consider additional domains to assess the risk of bias regarding adverse effect outcomes.

The rationale for applying a minimised tool is justified by evidence that the risk of bias for adverse effects may be distinct from biases applicable to outcomes of benefit (CRD 2009; Loke 2011; Viswanathan 2008a). For instance, confounding may impose a threat to the internal validity of measurements related to beneficial effects but not to harmful effects since "confounding by indication mainly influences treatment decisions with respect to outcomes about which the clinicians are primarily concerned" (Reeves 2011).

The minimised 'Risk of bias' tool will include the following 'Risk of bias' domains, with their respective signalling questions (Higgins 2016; Sterne 2016).

1. Selection of participants
 - i) Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?
 - ii) Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?

iii) Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?

2. Classification of interventions

i) Were intervention groups clearly defined?

ii) Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?

iii) Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?

3. Departures from intended interventions

i) Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?

ii) Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?

iii) Were important cointerventions balanced across intervention groups?

iv) Was the intervention implemented successfully for most participants?

v) Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?

vi) Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?

The risk of bias regarding adverse effect outcomes will be based on current guidelines (Chou 2010; CRD 2009; Higgins 2016;

Loke 2011; NHIBI 2014; Viswanathan 2008b; Sterne 2016), and will mainly build on the McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) for primary studies (Viswanathan 2008b). The McHarm tool comprises the following signalling questions.

1. Were the harms pre-defined using standardised or precise definitions?

2. Were serious events precisely defined?

3. Were severe events precisely defined?

4. Were the number of deaths in each study group specified or were the reason(s) for not specifying them given?
5. Was the mode of harms collection specified as active?
6. Was the mode of harms collection specified as passive?
7. Did the study specify who collected the harms?
8. Did the study specify the training or background of who ascertained the harms?
9. Did the study specify the timing and frequency of collection of the harms?
10. Did the author(s) use a standard scale(s) or checklist(s) for harms collection?
11. Did the authors specify if the harms reported encompass all the events collected or a selected sample?
12. Was the number of participants that withdrew or lost to follow-up specified for each study group?
13. Was the total number of participants affected by harms specified for each study arm?
14. Did the author(s) specify the number for each type of harmful event for each study group?
15. Did the author(s) specify the type of analysis undertaken for harms data?

* Some review author teams have included financial conflict of interest as a 'Risk of bias' domain (Jorgensen 2016). However, this element does not reflect an independent methodological domain and its inclusion is considered inappropriate according to Cochrane standards (Higgins 2017). Complying with Cochrane guidelines, we plan to extract data about studies' sources of funding for analysis and interpretation matters, but we will not include it in the tool itself. Specific 'Risk of bias' domains that are recognised as being influenced by financial conflicts of interest are included in the tool; for example, incomplete outcome data and selective outcome reporting. The domain 'selective outcome reporting' is also considered when evaluating the quality of the evidence, which we are also planning to perform (see 'Summary of findings' table under Data synthesis). Other aspects that may be taken into consideration when interpreting data on financial conflict of interests are inappropriate comparator and selection of a sample not representative or healthier than the target population. This is not a restrictive list and other aspects that may be perceived as influencing the results due to vested interests will be fully and carefully evaluated.

Measures of treatment effect

Dichotomous outcomes

We plan to calculate risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous outcomes in RCTs, and odds ratio (OR) for dichotomous outcomes in non-randomised trials, if it is possible to synthesise evidence from these studies. We will also report absolute risks (or incidence) for harmful outcomes since the frequency of occurrence of these outcomes is also important from a public health perspective. We will report groups with zero outcomes across treatment arms but we will not consider them in the analyses because most estimates of effect may be problematic in situations with zero events, and analyses of relative effect in these situations could bias the study estimates (Higgins 2011b). We will need to extract data on absolute numbers related to the sample size and the frequency of each outcome to be able to calculate the above described estimators. We will apply appropriate methods to include estimates reported only as an OR or RR in a meta-analysis using the generic inverse variance method as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011c). Studies that report only an effect measure and a measure of uncertainty will be included and described in the review, but they will not be included in any quantitative synthesis.

Continuous outcomes

We plan to estimate the mean difference (MD) and present it with 95% CIs for continuous outcomes measured and reported using the same rating scales. Whenever this is possible, we plan to select change scores, rather than endpoint scores when both are available in the same study, and combine them in a meta-analysis. If change scores are not reported, we will use endpoint scores. If a combination of change scores and end scores are available, we will combine them in a meta-analysis of change scores and endpoint scores (Deeks 2017).

For continuous outcomes measured and reported on different rating scales, we will use standard deviations to standardise the MD, and calculate a standardised mean difference (SMD). We will multiply the mean values of one set by -1 (Deeks 2017), to ensure that all scales are pointing in the same direction. When combining outcome data in the meta-analysis, we will analyse change scores and end scores reported on different scales separately.

We will need to extract data on means and standard deviations from parallel studies to calculate the above described estimators. From cross-over studies, we will need to extract data on the MD and standard deviations. We will apply appropriate methods to include estimates from trials reporting other values such as standard errors, CIs, t values and P values, and cross-over trials not reporting means and standard deviations of the participant-specific differences between the interventions under comparison. In each case, and depending on whether the trial design is parallel or cross-over, appropriate calculations methods are available in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and will be followed accordingly (Higgins 2011b; Higgins 2011c). If skewed data are detected, we plan to consult a statistician on the best data transformation approach, since we are not performing a review on individual patient data (e.g. log scale transformation).

Unit of analysis issues

RCTs with parallel design

We will record loss of follow-up data for risk of bias purposes, and analyse beneficial data according to an intention-to-treat analysis, meaning that the unit of analysis is the participant and their outcomes will be considered in the intervention group to which they were randomised, regardless whether they actually received the intervention or not. We will accept, as appropriate, a modified intention-to-treat analysis for adverse effect data, where the participants and their outcome data are included in the analysis only for those who received at least one dose of the tested interventions.

Cross-over trials

We do not anticipate any major concern regarding carry-over effect in relation to the treatment of ADHD, considering that it is mostly a stable condition and the treatment effects of methylphenidate and other pharmacological interventions are expected to be reversible and short-lived. Our assumptions have also been confirmed in studies assessing the possible occurrence of carry-over effects with methylphenidate (Greenhill 2001; Stein 1996). We aim to analyse available data related to the within-participant differences between the interventions received in the different periods being compared, to avoid a unit-of-analysis error. Ideally, we will estimate the treatment effect (MD), standard deviations (SDs) and correlation coefficients from the available data in the reports of included studies (Elbourne 2002). If this is not possible, an optional approach will be to estimate these data following appropriate methods for continuous data derived from cross-over trials (Curtin 2002; Elbourne 2002; Follmann 1992).

Non-randomised trials

We will record loss of follow-up data for risk of bias purposes, and analyse participants and their outcome data for those who received at least one dose of the tested interventions.

Dealing with missing data

We will base the analysis on intention-to-treat (ITT) data from the individual clinical trials accounting for dropout data. We will access the studies' registries, when available, and contact authors to obtain complete information regarding dropouts, withdrawals and other missing data not fully reported in the reports of included studies. In the event that study authors do not - or can not - provide missing data, we will take this into consideration in the 'Risk of bias' analysis.

Assessment of heterogeneity

We will avoid excessive methodological heterogeneity by combining data, whenever appropriate, among studies with similar designs.

We will assess statistical heterogeneity between studies using the I² statistic for quantification of variability. We will also use the Chi² test by a setting statistical significance at a level of 0.10 to improve power. We will pursue a Sensitivity analysis whenever a result demonstrates significant heterogeneity (P value less than 0.10 or an I² statistic greater than 50%) (Deeks 2017).

We will investigate clinical heterogeneity by subgroup analysis (see Subgroup analysis and investigation of heterogeneity).

Assessment of reporting biases

We will use funnel plots to investigate the presence of publication bias (the selective publication of trials with positive findings), and other small-study effects, among the studies included in the review (Sterne 2011). We plan to use Egger's test to assess for funnel plot asymmetry (Egger 1997), providing 10 or more trials are included in a meta-analysis; a funnel plot with fewer studies would not have the power to distinguish chance from real asymmetry. We will consult a statistician in situations where we are unable to interpret the asymmetries objectively and when we may consider alternative statistical tests (Sterne 2011).

Data synthesis

Whenever appropriate, we will combine the beneficial and harmful effects through a meta-analysis using the generic inverse variance technique. The inverse variance method is a "common and simple version of the meta-analysis" and is the method implemented in the software where Cochrane Reviews are developed (Deeks 2017). We will perform a meta-analysis using a random-effects model in all cases where a meta-analysis is possible. Where we detect considerable heterogeneity (I² statistic greater than 75%), particularly in the presence of high inconsistency in the direction of effect, we will not calculate the average effect of the intervention through a meta-analysis (Deeks 2017).

'Summary of findings' table

Two review authors will independently assess the results of the review with regards to the quality of evidence, the magnitude of effect of the interventions examined, and the sum of available data on the main outcomes. We will present the reconciled main findings of the quality of the evidence analysed in this review in a 'Summary of findings' table according to Schünemann 2011.

We will describe the following outcomes measured over the short term (within six months) and long term (longer than six months) in the 'Summary of findings' table.

1. Symptoms of ADHD
2. Serious adverse effects
3. General mental state changes
4. Non-serious adverse effects
5. Quality of life

Where outcomes are measured at multiple time points, we will only present one valid time point.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We plan to explore potential sources of heterogeneity if available data from the studies allow us to stratify patient subgroups by the following characteristics.

1. Age of participants (trials with participants aged 19 to 35 years, 36 to 54 years or aged 55 years or more)
2. Sex (female versus male)
3. Dosage of methylphenidate (low dose (30 mg or less) versus high dose (more than 30 mg))
4. Multimorbidities (participants with multimorbidity versus participants without multimorbidity)
5. Type of clinical scales used in diagnosis

6. Duration of treatment (short-term trials (six months or less) versus long-term trials (more than six months))
7. Subtype of ADHD (predominantly inattentive type, or hyperactive or impulsive type, or combined type)

We will calculate a pooled effect size for each subgroup.

Sensitivity analysis

We will repeat the analyses using a fixed-effect model to evaluate the impact of the choice of the model and the different study features in results of the meta-analysis.

If there is an adequate number of studies (two or more), we will perform sensitivity analyses to assess the robustness of our results to decisions made in the development of the review. Specifically, we will reanalyse the data excluding:

1. studies that are judged to be at high risk of selection bias, performance bias, detection bias or reporting bias;
2. studies in which more than 20% of participants were lost to follow-up;
3. studies with different designs (e.g. parallel versus cross-over trial); and
4. unpublished versus published studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

Many thanks to the Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group for the invaluable opportunity to conduct this review, and for their support and assistance.

We would like to deeply thank Joanne Wilson (Managing Editor) and Geraldine Macdonald (Co-ordinating Editor) of the Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, for the confidence in our team of authors.

We would also like to thank Joanne for her kindness and attention.

We would like to thank Weverton Teixeira for his support at the beginning of this work.

Additional references

REFERENCES

Bradley 1937

Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *The American Journal of Psychiatry* 1937;94(3):577–85.

APA 1980

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. 3rd Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1980.

APA 1987

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. 3rd Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1987.

APA 1994

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

APA 2013

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.

Califf 2012

Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA* 2012;307(17): 1838–47. DOI: 10.1001/jama.2012.3424; PUBMED: 22550198

Castells 2011

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011;25(2):157–69. DOI: 10.2165/11539440-000000000-00000; PUBMED: 21254791

Caye 2016

Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry* 2016;73(7):705–12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0383; PUBMED: 27192050

Chan 1983

Chan YP, Swanson JM, Soldin SS, Thiessen JJ, Macleod SM, Logan W. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast: effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. *Pediatrics* 1983;72(1): 56–9. [PUBMED: 6866592]

Charac 2011

Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(1):9–21. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.09.019; PUBMED: 21156266

Charac 2013

Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2013;131(5): e1584-604. DOI: 10.1542/peds.2012-0974; PUBMED: 23545375

Chen 2014

Chen Q, Sjölander A, Runeson B, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention- deficit hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769. DOI: 10.1136/ bmj.g3769; PMC4062356; PUBMED: 24942388

Cheng 2017

Cheng YS, Shyu YC, Lee SY, Yuan SS, Yang CJ, Yang KC, et al. Trends, characteristics, and pharmacotherapy of adults diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide survey in Taiwan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13:643–51. DOI: 10.2147/ NDT.S126438; PMC5338966; PUBMED: 28280346

Chou 2010

Chou R, Aronson N, Atkins D, Ismaila AS, Santaguida P, Smith DH, et al. AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010;63(5):502–12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.06.007; PUBMED: 18823754

CRD 2009

Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Healthcare*. York (UK): Centre for Reviews & Dissemination, 2009.

Curtin 2002

Curtin F, Altman DG, Elbourne D. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials I: Continuous outcomes. *Statistics in Medicine* 2002;21(15): 2131–44. DOI: 10.1002/sim.1207; PUBMED: 12210631

Deeks 2017

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, editor(s) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane, 2017. Available from training.cochrane.org/handbook.

Dresel 2000

Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]-TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000;27(10): 1518–24. [PUBMED: 11083541]

DynaMed Plus 2016

DynaMed Plus. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: record number 231898. www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T231898/Attention-deficit-hyperactivity-disorder-ADHD-in-adults (accessed August 30 2016).

Egger 1997

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629–34. [PMC2127453; PUBMED:9310563]

Elbourne 2002

Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *International Journal of Epidemiology* 2002;31(1):140–9. [PUBMED: 11914310]

EMA 2009

European Medicines Agency. 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. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011184.pdf (accessed 22 January 2018).

EndNote 2017 [Computer program]

Thomson Reuters. EndNote X8. Version Version 8.2. Philadelphia (PA): Thomson Reuters, 2017.

Engert 2008

Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Current Neuropharmacology* 2008; 6(4):322-8. DOI: 10.2174/157015908787386069; PMC2701285; PUBMED: 19587853

Fayyad 2017

Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2017;9(1):47–65. DOI: 10.1007/s12402-016-0208-3; PMC5325787; PUBMED: 27866355

Follmann 1992

Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992;45(7):769–73. [PUBMED: 1619456]

Fortin 2006

Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities?. *Annals of Family Medicine* 2006;4(2):104–8. DOI: 10.1370/afm.516; PMC1467012; PUBMED: 16569712

Fredriksen 2013

Fredriksen M, Halmøy A, Faraone S, Haavik J. Long- term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23:508–27.

Golder 2006

Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J, Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Information and Libraries Journal* 2006;23(1):3–12. [10.1111/j.1471–1842.2006.00634.x; PUBMED: 16466494]

Golder 2011

Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Medicine* 2011;8(5):e1001026. DOI: doi.org/10.1371/journal.pmed.1001026; PMC3086872; PUBMED: 21559325

Golder 2012

Golder S, Loke YK. The contribution of different information sources for adverse effects data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2012;28(2): 133–7. DOI: 10.1017/S0266462312000128; PUBMED: 22559754

Greenhill 2001

Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(2):180–7. DOI: 10.1097/00004583-200102000-00012; PUBMED: 11211366

Hanwella 2011

Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176. DOI: 10.1186/1471-244X-11-176; PMC3229459; PUBMED: 22074258

Heal 2006

Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS Drugs* 2006;20(9):713–38. [PUBMED: 16953648]

Higgins 2011a

Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Higgins 2011b

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG, editor(s). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Higgins 2011c

Higgins JPT, Deeks JJ, editor(s). Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Higgins 2016

Higgins JPT, Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Hrbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, editor(s). *Cochrane Methods*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1). Available from sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool. DOI: 10.1002/14651858.CD201601

Higgins 2017

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, editor(s). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0* (updated June 2017). Cochrane, 2017. Available from training.cochrane.org/handbook.

ICH 1996

International Council for Harmonisation Expert Working Group. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1). www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (accessed 19 April 2017).

Ioannidis 2009

Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Archives of Internal Medicine* 2009;169(19):1737–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.313; PUBMED: 19858427

Jorgensen 2016

Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DRT, Savovi J, Boutron I, Sterne JAC, et al. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:80. DOI: 10.1186/s13643-016-0259-8; PMC4862216

Kambeitz 2014

Kambeitz J, Romanos M, Ettinger U. Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD. *The Pharmacogenomics Journal* 2014;14(1):77-84. DOI: 10.1038/tpj.2013.9; PUBMED: 23588108

Kessler 2006

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American Journal of Psychiatry* 2006;163(4):716-23. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.4.716; PMC2859678; PUBMED: 16585449

Kolar 2008

Kolar D, Keller A, Golfinopoulos M, Cumyn L, Syer C, Hechtman L. Treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4(2):389-403. [PMC2518387]

Kuperman 2001

Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, et al. Bupropion SR vs methylphenidate vs placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001;13(3):129–34. [PUBMED: 11791949]

Lefebvre 2011

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Liberati 2009

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Götzsche PC, Ioannidis JA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700; PMC2714672; PUBMED: 19622552

Loke 2011

Loke YK, Proce D, Herxheimer A. Chapter 14: Adverse effects. In: Higgins JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Loke 2015

Loke YK, Mattishent K. If nothing happens, is everything all right? Distinguishing genuine reassurance from a false sense of security. *Canadian Medical Association Journal* 2015;187(1):15–6. DOI: 10.1503/cmaj.141344; PMC4284159; PUBMED: 25404394

Maia 2017

Maia CR, Cortese S, Caye A, Deakin TK, Polanczyk GV, Polanczyk CA, et al. Long-term efficacy of methylphenidate immediate-release for the treatment of childhood ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 2017;21(1):3–13. DOI: 10.1177/1087054714559643; PUBMED: 25501355

Maidment 2003

Maidment ID. Efficacy of stimulants in adult ADHD. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(12):1884–90. DOI: 10.1345/aph.1D028; PUBMED: 14632541

McGowan 2015

McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016;75:40–6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.021; PUBMED: 27005575

Meszáros 2009

Mészáros A, Czobor P, Bálint S, Komlósi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12(8):1137-47. DOI: 10.1017/S1461145709990198; PUBMED: 19580697

Moher 2009

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339: b2535. DOI: 10.1136/bmj.b2535

Moher 2015

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 2015;4:1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1; PMC4320440; PUBMED: 25554246

NHIBI 2014

National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools (accessed March 2014).

NICE 2016

National Institute for Clinical Excellence. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management. Clinical Guideline: 72. London (UK): The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2016.

NIMH 2016

National Institute of Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder. www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd/index.shtml (accessed March 2016).

Novartis 2007

Novartis Pharmaceuticals Corporation. RITALIN® Hydrochloride (Methylphenidate Hydrochloride USP Tablets), Ritalin-SR® (Methylphenidate Hydrochloride USP Sustained-Release Tablets), Rx Only: Prescribing Information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2007.

O'Connor 2011

O'Connor D, Green S, Higgins JPT. editor(s). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JP, Green S, editor (s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Perini 2014

Perini E, Junqueira DRG, Lana LGC, Luz TCB. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. *Revista de Saúde Pública* 2014;48(6): 873–80. DOI: 10.1590/S0034-8910.2014048005234; PMC4285829; PUBMED: 26039389

Perrie 2012

Perrie Y, Rades T. *Pharmaceutics - Drug Delivery and Targeting*. 2nd Edition. London (UK): Pharmaceutical Press, 2012.

Polanczyk 2007

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry* 2007;164(6):942-8. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.6.942; PUBMED: 17541055

Polanczyk 2014

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology* 2014;43(2):434–42. DOI: 10.1093/ije/dyt261; PMC4817588; PUBMED: 24464188

Punja 2013

Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* 2013;3(3):e002312. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002312; PMC3612754; PUBMED: 23503579

Reeves 2011

Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. Chapter 13: Including non-randomized studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. Available from handbook.cochrane.org.

Reichow 2013

Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43(10):2435-41. DOI: 10.1007/s10803-013-1793-z; PMC3787525; PUBMED: 23468071

Saini 2014

Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2014;349:g6501. DOI: 10.1136/bmj.g6501

Schabram 2014

Schabram I, Henkel K, Mohammadkhani SS, Dietrich C, Schmaljohann J, Winz O, et al. Acute and sustained effects of methylphenidate on cognition and presynaptic dopamine metabolism: an [18F]FDOPA PET study. *The Journal of Neuroscience* 2014;34(44):14769–76. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1560-14.2014; PUBMED: 25355228

Schroll 2016

Schroll JB, Penninga EI, Gøtzsche PC. Assessment of adverse events in protocols, clinical study reports, and published papers of trials of Orlistat: a document analysis. *PLoS Medicine* 2016;13(8):e1002101. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002101; PMC4987052; PUBMED: 27529343

Schünemann 2011

Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

Sibley 2016

Sibley MH, Mitchell JT, Becker SP. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *Lancet Psychiatry* 2016;3(12):1157-65. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30190-0; PUBMED: 27745869

Somkuwar 2015

Somkuwar SS, Katak KM, Dwoskin LP. Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter function in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods* 2015;252:55–63. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.02.002; PMC4522381; PUBMED: 25680322

Spencer 1995

Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 1995;52(6):434–43. [PUBMED: 7771913]

Stein 1996

Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien T, Fishkin J, Blackwell B, et al. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics* 1996;98((4 Pt 1)): 748–56. [PUBMED: 8885956]

Sterne 2011

Sterne JAC, Egger M, Moher D, Boutron I, editor(s). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston M, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017)*. Cochrane, 2017. Available from training.cochrane.org/handbook.

Sterne 2016

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. DOI: [doi.org/ 10.1136/bmj.i491](https://doi.org/10.1136/bmj.i491); PMC5062054; PUBMED: 27733354

Storebo 2015

Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub2

Sweetman 2014

Sweetman SC, editor(s). Martindale: The Complete Drug Reference. 38. London (UK): Pharmaceutical Press, 2014. [ISBN 9780857111395 0857111396]

Thomas 2015

Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135(4):e994–1001. DOI: 10.1542/peds.2014-3482; PUBMED: 25733754

US FDA 2007

US FDA. FDA directs ADHD drug manufacturers to notify patients about cardiovascular adverse events and psychiatric adverse events. www.fda.gov (accessed 22 January 2018).

Ustun 2017

Ustun B, Adler LA, Rudin C, Faraone SV, Spencer TJ, Berglund P, et al. The World Health Organization Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Self-report Screening Scale for DSM-5. *JAMA Psychiatry* 2017;74 (5):520–6. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0298; PMC5470397; PUBMED: 28384801

Viswanathan 2008a

Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters LM, et al. Assessing the risk of bias of individual studies in systematic reviews of health care interventions. *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2008:193–221. [PUBMED: 22479713]

Viswanathan 2008b

Viswanathan M, Ansari MT, Berman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters M, et al. Table A-3. McMaster tool for assessing quality of harms assessment and reporting in study reports (McHarm). *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2008:A–6.

Volkow 2001

Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *The Journal of neuroscience* 2001;21(2):RC121. [PUBMED: 11160455]

Volkow 2002

Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *Journal of Attention Disorders* 2002;6 (Suppl 1):S31–43. [PUBMED: 12685517]

Wargin 1983

Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983;226(2):382–86. [PUBMED: 6410043]

WHO 1992

World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva (CH): World Health Organization, 1992.

WHO 2017

WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. *ATC/DDD Index 2017*. www.whocc.no/atcddd (accessed 20 Apr 2017).

Wigal 2010

Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral and Brain Functions* 2010; 6(1):34. DOI: 10.1186/1744-9081-6-34; PMC2908054; PUBMED: 20576091

Wilens 2003

Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2003;63(22):2395–411. DOI: 10.2165/00003495-200363220-00002; PUBMED: 14609347

Zorzela 2014

Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A, et al. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. *BMJ* 2014;348:f7668. DOI: 10.1136/bmj.f7668

Zorzela 2016

Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 2016;352:i157. DOI: 10.1136/bmj.i157; PUBMED: 26830668

APPENDICES

Appendix 1. MEDLINE search strategy for RCTs

- 1 exp Methylphenidate/
- 2 Attenta.mp.
- 3 Biphentin.mp.
- 4 Calocain.mp.
- 5 Centedrin*.mp.
- 6 Concerta.mp.
- 7 Daytrana.mp.
- 8 Dexmethylphenidat*.mp.
- 9 Elmifiten.mp.
- 10 Equasym.mp.
- 11 Focalin.mp.
- 12 Medikid.mp.
- 13 Medikinet.mp.

- 14 Meridil.mp.
- 15 Metadate.mp.
- 16 Methyl phenidat*.mp.
- 17 Methyl phenidylacetat*.mp.
- 18 Methylfenid*.mp.
- 19 Methylin.mp.
- 20 Methylofenidan.mp.
- 21 Methylphenid*.mp.
- 22 Methyl phenidyl acetat*.mp. 23 Methypatch.mp.
- 24 Metilfenidato.mp.
- 25 Motiron.mp.
- 26 MPH.mp.
- 27 Omozin.mp.
- 28 Penid.mp.
- 29 Phenidyl hydrochlorid*.mp.
- 30 Phenidylat*.mp.
- 31 Plimasin*.mp.
- 32 PMS-Methylphenid*.mp.
- 33 Richter Works.mp.
- 34 Riphenidat*.mp.
- 35 Ritalin*.mp.
- 36 Rubifen.mp.
- 37 Tifinidat.mp.

- 38 Stimdat*.mp. 39 Tranquilyn.mp. 40 Tsentedrin*.mp. 41 or/1-40
- 42 "attention deficit and disruptive behavior disorders"/ 43 attention deficit disorder with hyperactivity/
- 44 conduct disorder/
- 45 ADHD.tw,kf.
- 46 ADDH.tw,kf.
- 47 ADHS.tw,kf.
- 48 ("AD/HD" or HKD).tw,kf.
- 49 TDAH.tw,kf.
- 50 ((attention\$ or behav\$) adj3 (defic\$ or dysfunc\$ or disorder\$)).tw,kf.
- 51 ((disrupt\$ adj3 disorder\$) or (disrupt\$ adj3 behav\$) or (defian\$ adj3 disorder\$) or (defian\$ adj3 behav\$)).tw,kf. 52 (impulsiv\$ or inattentiv\$ or inattention\$).tw,kf.
- 53 hyperkinesis/
- 54 (hyperkin\$ or hyper-kin\$).tw,kw.
- 55 (minimal adj3 brain adj3 (disorder\$ or dysfunct\$ or damage\$)).tw,kf. 56 (hyperactiv\$ or hyper-activ\$).tw,kf.
- 57 or/42-56
- 58 41 and 57
- 59 randomized controlled trial.pt. 60 controlled clinical trial.pt.
- 61 randomi#ed.ab.
- 62 placebo.ab.
- 63 drug therapy.fs.
- 64 randomly.ab.
- 65 trial.ab.

66 groups.ab.

67 or/59-66

68 exp animals/ not humans.sh. 69 67 not 68

70 58 and 69

Appendix 2. MEDLINE search strategy for adverse effects

- 1 exp Methylphenidate/
- 2 Attenta.mp.
- 3 Biphentin.mp.
- 4 Calocain.mp.
- 5 Centedrin*.mp.
- 6 Concerta.mp.
- 7 Daytrana.mp.
- 8 Dexmethylphenidat*.mp.
- 9 Elmifiten.mp.
- 10 Equasym.mp.
- 11 Focalin.mp.
- 12 Medikid.mp.
- 13 Medikinet.mp.
- 14 Meridil.mp.
- 15 Metadate.mp.
- 16 Methyl phenidat*.mp.
- 17 Methyl phenidylacetat*.mp.

- 18 Methylfenid*.mp.
19 Methylin.mp.
20 Methylofenidan.mp.
21 Methylphenid*.mp.
22 Methyl phenidyl acetat*.mp. 23 Methypatch.mp.
24 Metilfenidato.mp.
25 Motiron.mp.
26 MPH.mp.
27 Omozin.mp.
28 Penid.mp.
29 Phenidyl hydrochlorid*.mp.
30 Phenidylat*.mp.
31 Plimasin*.mp.
32 PMS-Methylphenid*.mp.
33 Richter Works.mp.
34 Riphenidat*.mp.
35 Ritalin*.mp.
36 Rubifen.mp.
37 Tifinidat.mp.
38 Stimdat*.mp. 39 Tranquilyn.mp. 40 Tsentedrin*.mp. 41 or/1-40
42 "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ 43 exp Product Surveillance,
Postmarketing/
44 Drug Monitoring/ 45 exp Drug Eruptions/

46 Abnormalities, Drug-Induced/

47 ae.fs.

48 co.fs.

49 to.fs.

50 ci.fs.

51 (adverse adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp.

52 (unintended adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp. 53 (unintentional adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp. 54 (unwanted adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp. 55 (unexpected adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp. 56 (undesirable adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp. 57 (serious adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp.

58 (toxic adj2 (interaction\$ or response\$ or effect\$ or event\$ or reaction\$ or outcome\$)).mp.

59 (adrs or ades).mp.

60 side effect\$.mp.

61 complication\$.mp.

62 pharmacovigilance.mp.

63 (harm or harms or harmful).mp. 64 tolerability.mp.

65 ((drug or product or postmarketing or post marketing) adj2 surveillance).mp. 66 ((drug or product) adj2 monitoring).mp.

67 safe.mp.

68 safety.mp.

69 toxicity.mp.

70 or/42-69

71 exp animals/ not humans.sh. 72 70 not 71

73 41 and 72

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Raissa Carolina F Cândido and Daniela R Junqueira conceived the review design and wrote the protocol.

Daniela R Junqueira designed the review methods in collaboration with Raissa Carolina F Cândido, and she is the guarantor for the review.

Su Golder designed the search strategies for beneficial and harmful outcomes.

Edson Perini and Cristiane Aparecida Menezes de Pádua revised the manuscript and provided expert comments on the methodology and the main text.

All authors revised the protocol, provided expert comments, and approved the final version.

DECLARATIONS OF INTEREST

Raissa Carolina F Cândido declares that she receives a scholarship from CAPES for her Master degree. Su Golder: none known.

Cristiane A Menezes de Padua: none known. Edson Perini: none known.

Daniela R Junqueira: none known.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- None, Other.

External sources

- None, Other.

APÊNDICE B – Estrutura de busca para identificação de ensaios clínicos randomizados projetada para a base de dados MEDLINE (via Ovid)

- | | | | |
|---|---------------------|----|------------------------|
| 1 | Methylphenidate.mp. | 7 | Daytrana.mp. |
| 2 | Attenta.mp. | 8 | Dexmethylphenidat*.mp. |
| 3 | Biphentin.mp. | 9 | Elmifiten.mp. |
| 4 | Calocain.mp. | 10 | Equasym.mp. |
| 5 | Centedrin*.mp. | 11 | Focalin.mp. |
| 6 | Concerta.mp. | 12 | Medikid.mp. |

- 13 Medikinet.mp.
- 14 Meridil.mp.
- 15 Metadate.mp.
- 16 Methyl phenidat*.mp.
- 17 Methyl phenidylacetat*.mp.
- 18 Methylfenid*.mp.
- 19 Methylin.mp.
- 20 Methylofenidan.mp.
- 21 Methylphenid*.mp.
- 22 Methyl phenidyl acetat*.mp.
- 23 Methypatch.mp.
- 24 Metilfenidato.mp.
- 25 Motiron.mp.
- 26 MPH.mp.
- 27 Omozin.mp.
- 28 Penid.mp.
- 29 Phenidyl hydrochlorid*.mp.
- 30 Phenidylat*.mp.
- 31 Plimasin*.mp.
- 32 PMS-Methylphenid*.mp.
- 33 Richter Works.mp.
- 34 Riphenidat*.mp.
- 35 Ritalin*.mp.
- 36 Rubifen.mp.
- 37 Tifinidat.mp.
- 38 Stimdat*.mp.
- 39 Tranquilyn.mp.
- 40 Tsentedrin*.mp.
- 41 exp animals/ not humans.sh.
- 42 or/1-40
- 43 "attention deficit and disruptive
behavior disorders"/
- 44 attention deficit disorder with
hyperactivity/
- 45 conduct disorder/
- 46 ADHD.tw,kf.
- 47 ADDH.tw,kf.
- 48 ADHS.tw,kf.
- 49 ("AD/HD" or HKD).tw,kf.
- 50 TDAH.tw,kf.
- 51 ((attention\$ or behav\$) adj3 (defic\$
or dysfunc\$ or disorder\$)).tw,kf. (55295)
- 52 ((disrupt\$ adj3 disorder\$) or
(disrupt\$ adj3 behav\$) or (defian\$ adj3
disorder\$) or (defian\$ adj3
behav\$)).tw,kf.
- 53 (impulsiv\$ or inattentiv\$ or
inattention\$).tw,kf.
- 54 hyperkinesis/
- 55 (hyperkin\$ or hyper-kin\$).tw,kw.
- 56 (minimal adj3 brain adj3 (disorder\$
or dysfunct\$ or damage\$)).tw,kf.
- 57 (hyperactiv\$ or hyper-activ\$).tw,kf.
- 58 or/43-57
- 59 42 and 58
- 60 59 not 41
- 61 controlled clinical trial.pt.
- 62 randomized controlled trial.pt.
- 63 randomized.ti,ab.
- 64 placebo.ti,ab.
- 65 drug therapy.sh.
- 66 randomly.ti,ab.
- 67 trial.ti,ab.
- 68 groups.ti,ab.
- 69 or/61-68

- | | | | |
|----|---------------------------------|----|-------------------|
| 70 | 60 and 69 | 75 | randomly.ti,ab. |
| 71 | randomized controlled trial.pt. | 76 | trial.ti. |
| 72 | controlled clinical trial.pt. | 77 | randomized.ti,ab. |
| 73 | placebo.ti,ab. | 78 | or/71-77 |
| 74 | Clinical Trials as Topic/ (| 79 | 60 and 78" |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

CARPENTIER P. J., De Jong C. A., Dijkstra B. A., Verbrugge C. A. and Krabbe P. F. (2005), A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*, 100: 1868-1874. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01272.x

DORREGO M. F., Canevaro I., Kuzis G., Sabe L., and Starkstein S. E. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Methylphenidate and Lithium in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002 14:3, 289-295

KOOIJ J.J., Burger H., Boonstra A.M., Van der Linden P.D., Kalma L.E., Buitelaar J.K. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med.* 2004 Aug;34(6):973-82.

SCHUBINER H., Saules K.K., Arfken C.L., et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2002 Aug;10(3):286-94.

SPENCER T., Biederman J., Eric M., Stephen F. Efficacy in a 6-month trial of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [Abstract]. XXIVth CINP Congress. Paris, France, 20–24 June 2004.

SPENCER T., Biederman J., Eric M., Stephen V. F. Efficacy in a 6 month trial of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [Abstract]. *European Neuropsychopharmacology.* 2004;14(3) DOI: 10.1016/S0924-977X(04)80533-9

SPENCER T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005 Mar 1;57(5):456-63.

SPENCER, T. J., Mick, E., Surman, C. B. H., et al. A Randomized, Single-Blind, Substitution Study of OROS Methylphenidate (Concerta) in ADHD Adults Receiving Immediate Release Methylphenidate. *Journal of Attention Disorders.* 2011: 15(4), 286–294. <https://doi.org/10.1177/1087054710367880>

TENENBAUM, S., Paull, J. C., Sparrow, E. P., Dodd, D. K., & Green, L. An experimental comparison of Pycnogenol® and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Attention Disorders*. 2002: 6(2), 49–60. <https://doi.org/10.1177/108705470200600201>

OUTRAS REFERÊNCIAS

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. 3rd Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1980.

_____. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3ª edição (Revisada). Washington (DC): American Psychiatric Association, 1987.

_____. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4ª edição. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

_____. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.

BAURU. Secretaria Municipal de Saúde. REMUME – Relação Municipal de Medicamentos. 2014. Disponível em: <
http://www.bauru.sp.gov.br/arquivos/sist_licitacoes/2014/2404/2404_Anexo_1.pdf> Acesso em 11 jun 2018.

BERO L. Addressing Bias and Conflict of Interest Among Biomedical Researchers. *JAMA*. 2017;317(17):1723–1724. doi:10.1001/jama.2017.3854

BOUFFARD, R. et al. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*, v. 48, n. 8, p. 546-54, Sep 2003. ISSN 0706-7437. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574830>>.

BLUMENAU. Secretaria Municipal de Saúde. REMUME – Relação Municipal de Medicamentos. 2017. Disponível em: <
<http://www.blumenau.sc.gov.br/downloads/semus/remume.pdf>> Acesso em 11 jun 2018.

BRADLEY, C. THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE. *American Journal of Psychiatry*, v. 94, n. 3, p. 577-585, 1937. Disponível em: <
<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.94.3.577>>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial, Brasília, DF, 12 mai. 1998.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). RDC nº 22 de 15 de fevereiro de 2001. Dispões sobre a atualização das listas de substâncias sujeitas a 35 controle especial (Anexo I) de acordo com o artigo 101 do Regulamento Técnico aprovado pela Portaria SVS/MS n.º 344, de 12 de maio de 1998, republicada no Diário Oficial da União de 1º de fevereiro de 1999. Diário Oficial, Brasília, DF, 15 fev. 2001.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC. Ano 2, n. 2, 2012.

_____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano VIII, n. 23, 2014. ISSN 1983-7003.

_____. Casa Civil. Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções gratificadas e substitui cargos em comissão do Grupo Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo - FCPE. Diário Oficial, Brasília, DF, 10 nov. 2016.

CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. 3ª edição (Versão Novembro 2014). Toronto (ON): CADDRA, 2011

CÂNDIDO, RCF. Uso do metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários [Monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

CASTELLS, X. et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. CNS Drugs, v. 25, n. 2, p. 157-69, Feb 2011. ISSN 1179-1934 (Electronic) 1172-7047 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21254791> >.

CAYE, A. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. JAMA

Psychiatry, v. 73, n. 7, p. 705-12, Jul 1 2016. ISSN 2168-6238 (Electronic) 2168-622X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192050> >.

CHAN, Y. P. et al. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast: II. Effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. Pediatrics, v. 72, n. 1, p. 56-9, Jul 1983. ISSN 0031-4005 (Print) 0031-4005.

CHARACH, A. et al. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. Pediatrics, v. 131, n. 5, p. e1584-604, May 2013. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545375> >.

CHEN, Q. et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. BMJ, v. 348, p. g3769, Jun 2014. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942388> >.

CHENG, Y. S. et al. Trend, characteristics, and pharmacotherapy of adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide survey in Taiwan. Neuropsychiatr Dis Treat, v. 13, p. 643-651, 2017. ISSN 1176-6328 (Print) 1176-6328 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280346> >.

DEEKS J.J., Higgins J.P., Altman D.G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JP, Green S, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org

DRESEL, S. et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. Eur J Nucl Med, v. 27, n. 10, p. 1518-24, Oct 2000. ISSN 0340-6997. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083541> >.

DUPONT, R. L. et al. Characteristics and motives of college students who engage in nonmedical use of methylphenidate. Am J Addict, v. 17, n. 3, p. 167-71, 2008 May-Jun 2008. ISSN 1521-0391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463991> >.

EGGER M, Davey S. G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315(7109):629-34.

ENDNOTE®. Versão X8. Filadélfia: Clarivete Analytics. Disponível em: <http://endnote.com/>. Acesso em: 24 mai 2018.

ENGERT, V.; PRUESSNER, J. C. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol*, v. 6, n. 4, p. 322-8, Dec 2008. ISSN 1570-159X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587853>>.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. REMEME – Elenco de Medicamentos Padronizados. 2018. Disponível em: <<https://farmaciacidade.es.gov.br/Media/farmaciacidade/Cidada%20Estadual/REMEME%202018%20-%20FINAL.pdf>> Acesso em 11 de jun 2018.

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. European Medicines Agency, Londres, 22 de janeiro de 2009. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011184.pdf. Acesso em: 11 jun 2018.

FAYYAD, J. et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*, v. 9, n. 1, p. 47-65, Mar 2017. ISSN 1866-6647 (Electronic) 1866-6116 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866355>>.

FREESE, L. et al. Non-medical use of methylphenidate: a review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 34, p. 110-115, 2012. ISSN 2237-6089. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892012000200010&nrm=iso>.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA). FDA Approved Drug Products. New Drug Application (NDA): 010187. Drug Databases [Online]. 2018. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=010187>> Acesso em 11 jun 2018.

GOLDER S, Loke YK, Wright K, Norman G (2016) Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLOS Medicine* 13(9): e1002127. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002127>

HANWELLA, R.; SENANAYAKE, M.; DE SILVA, V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, v. 11, p. 176, Nov 10

2011. ISSN 1471-244X (Electronic) 1471-244X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074258> >.

HEAL, D. J.; PIERCE, D. M. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS Drugs*, v. 20, n. 9, p. 713-38, 2006. ISSN 1172-7047. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953648> >.

HIGGINS J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org

HODKINSON A, Kirkham JJ, Tudur-Smith C, et al. Reporting of harms data in RCTs: a systematic review of empirical assessments against the CONSORT harms extension *BMJ Open* 2013;3:e003436. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003436

INGLIS, S. K. et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ Open*, v. 6, n. 4, p. e010433, Apr 26 2016. ISSN 2044-6055.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB). *Psychothropic Substances Statistics 2013 – Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements*. United Nations, Nova York, 2014. Disponível em: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2013/en/English_2013_Tech_pub.pdf. Acesso em: 24 mai 2018.

_____. *Psychothropic Substances Statistics 2016 – Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements*. United Nations, Nova York, 2018. Disponível em: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2017/Technical_Publication_2017_English_04042018.pdf. Acesso em: 24 mai 2018.

KAMBEITZ, J.; ROMANOS, M.; ETTINGER, U. Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD. *Pharmacogenomics J*, v. 14, n. 1, p. 77-84, Feb 2014. ISSN 1473-1150 (Electronic)1470-269X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588108> >.

KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, v. 163, n. 4, p.

716-23, Apr 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585449> >.

KOLAR, D. et al. Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 4, n. 1, p. 107-21, Feb 2008. ISSN 1176-6328. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728812> >.

KUPERMAN, S. et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*, v. 13, n. 3, p. 129-34, Sep 2001. ISSN 1040-1237 (Print)1040-1237 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11791949> >.

LEFEBVRE C., Manheimer E., Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, v. 339, p. b2700, Jul 21 2009. ISSN 1756-1833 (Electronic)0959-8138 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622552> >.

LOKE Y., Proce D., Herxheimer A. Adverse effects. In: Higgins JPT, Green S, editor(s), editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org

LUNDH A^a, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:MR000033.

LUNDH A^b, Bero L. The ties that bind. *BMJ*. 2017;356:j176.

MAIA, C. R. et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD. *J Atten Disord*, v. 21, n. 1, p. 3-13, Jan 2017. ISSN 1557-1246 (Electronic)1087-0547 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501355> >.

MAIDMENT, I. D. Efficacy of stimulants in adult ADHD. *Ann Pharmacother*, v. 37, n. 12, p. 1884-90, Dec 2003. ISSN 1060-0280 (Print)1060-0280 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632541> >.

MASIC, I., Miokovic, M., & Muhamedagic, B. (2008). Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*, 16(4), 219-25.

MATTOS, P. et al. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 33, p. 188-194, 2006. ISSN 0101-6083. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000400004&nrm=iso >.

MCCABE, S. E. et al. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addiction*, v. 100, n. 1, p. 96-106, Jan 2005. ISSN 0965-2140. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598197> >.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, v. 6, n. 7, p. e1000097, Jul 21 2009. ISSN 1549-1676 (Electronic)1549-1277 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072> >.

_____. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*, v. 4, p. 1, Jan 1 2015. ISSN 2046-4053 (Electronic)2046-4053 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554246> >.

MONCRIEFF J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003012. DOI: 10.1002/14651858.CD003012.pub2.

MÉSZÁROS, A. et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 12, n. 8, p. 1137-47, Sep 2009. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19580697> >.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: the NICE guideline on diagnosis and management. Londres: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>. Acesso em: 24 mai 2018.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. Ritalin®, Ritalin-SR®. 2017. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/010187s087lbl.pdf>. Acesso em 11 jun 2018.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LIMITED. Ritalin 10®, Ritalin-LA®. 2017. Disponível em: <<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-03175-3&d=2018061216114622483>> Acesso em 11 jun 2018.

NOVARTIS Biociências S.A. Modelo de Bula - Bula da Ritalina®. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 13 de dezembro de 2013. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26162-1-0%5D.PDF>>. Acesso em 11 jun 2018.

OVOSI, J. O., Ibrahim, M. S., & Bello-Ovosi, B. O. (2017). Randomized controlled trials: Ethical and scientific issues in the choice of placebo or active control. *Annals of African medicine*, 16(3), 97-100.

PERINI, E. et al. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. *Rev Saude Publica*, v. 48, n. 6, p. 873-80, Dec 2014. ISSN 1518-8787. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039389> >.

PERRIE, Y.; RADES, T. *Pharmaceutics - Drug Delivery and Targeting* 2nd Edition. London (UK): Pharmaceutical Press 2012.

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, v. 164, n. 6, p. 942-8, Jun 2007. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541055> >.

PUNJA, S. et al. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open*, v. 3, n. 3, Mar 15 2013. ISSN 2044-6055 (Electronic) 2044-6055 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503579> >.

REICHOW, B.; VOLKMAR, F. R.; BLOCH, M. H. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, v. 43, n. 10, p. 2435-

41, Oct 2013. ISSN 1573-3432 (Electronic) 0162-3257 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468071> >.

SACKETT D.L., et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2ª ed. Londres: Churchill-Livingstone, 2000.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde. REMUNE – Relação Municipal de Medicamentos. 2016. Organizado por Área Técnica de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2016. 189p.

SCHABRAM, I. et al. Acute and sustained effects of methylphenidate on cognition and presynaptic dopamine metabolism: an [18F]FDOPA PET study. *J Neurosci*, v. 34, n. 44, p. 14769-76, Oct 2014. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355228> >.

SCHÜNEMANN HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

SHIN, J.-Y. et al. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*, v. 353, 2016. Disponível em: < <https://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i2550.full.pdf> >.

SIBLEY, M. H.; MITCHELL, J. T.; BECKER, S. P. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *Lancet Psychiatry*, v. 3, n. 12, p. 1157-1165, Dec 2016. ISSN 2215-0374 (Electronic)2215-0366 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745869> >.

SINGH, J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*, v. 6, n. 3, p. 185-7, Jul-Sep 2015. ISSN 0976-500X (Print) 0976-500X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26312010> >.

SOMKUWAR, S. S.; KANTAK, K. M.; DWOSKIN, L. P. Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter function in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods*, v. 252, p. 55-63, Aug 2015. ISSN 1872-678X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680322> >.

SPENCER, T. et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, v. 57, n. 5, p. 456-63, Mar 2005. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737659> >.

_____. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, v. 52, n. 6, p. 434-43, Jun 1995. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771913> >.

STERNE J.C., EGGER M., MOHER D.. Addressing reporting biases. In: Higgins J.P., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acesso em: 24 mai 2018.

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. ISSN 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599576> >.

STOREBØ, O. J. et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 5, p. CD012069, May 2018. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29744873> >.

SWANSON, J. M.; VOLKOW, N. D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res*, v. 130, n. 1-2, p. 73-8, Mar 10 2002. ISSN 0166-4328 (Print) 0166-4328.

SWANSON, J. M. et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*, v. 113, n. 3 Pt 1, p. e206-16, Mar 2004. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993578> >.

SWEETMAN, S. C. *Martindale: The Complete Drug Reference* London (UK): Pharmaceutical Press 2014.

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. ISSN 1098-4275

(Electronic)0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733754> >.

UNITED NATIONS. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances 2013 – Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements. United Nations, Nova York, 2014. Disponível em: <
https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2013/en/English_2013_Tech_pub.pdf>. Acesso em 11 jun 2018.

USTUN, B. et al. The World Health Organization Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Self-Report Screening Scale for DSM-5. *JAMA Psychiatry*, v. 74, n. 5, p. 520-526, May 1 2017. ISSN 2168-6238 (Electronic) 2168-622X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384801> >.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), THE NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Disponível em:
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd/index.shtml>. Acesso em: 24 mai 2018.

VOLKOW, N. D. et al. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord*, v. 6 Suppl 1, p. S31-43, 2002. ISSN 1087-0547. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12685517> >.

_____. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*, v. 21, n. 2, p. RC121, Jan 2001. ISSN 1529-2401. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160455> >.

WAKEFIELD, J. C. Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annu Rev Clin Psychol*, v. 12, p. 105-32, 2016. ISSN 1548-5951 (Electronic) 1548-5943 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772207> >.

WARGIN, W. et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 226, n. 2, p. 382-6, Aug 1983. ISSN 0022-3565 (Print) 0022-3565.

WARNEKE, L. Psychostimulants in psychiatry. *Can J Psychiatry*, v. 35, n. 1, p. 3-10, Feb 1990. ISSN 0706-7437. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180548> >.

WIGAL, T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct*, v. 6, n. 34, 2010.

WILENS, T. E. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, v. 63, n. 22, p. 2395-411, 2003. ISSN 0012-6667 (Print) 0012-6667 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609347> >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. In: *Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO, 1992.

_____. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. *ATC/DDD Index 2017*. Disponível em: <www.whocc.no/atcddd> Acesso em 11 jun 2018.

_____. *Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ZORZELA, L. et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*, v. 352, p. i157, Feb 1 2016. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830668> >.