

## EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DA ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

### EVIDENCES ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DRUG TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN ADULTS

Danielly Chierrito de Oliveira<sup>1\*</sup>, Patricia Guerrero de Sousa<sup>1</sup>, Andréia Cristina Conegero Sanches<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

\*Endereço para correspondência: Rua Universitária, 2069, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Laboratório de Farmacologia, Jardim Universitário, Cascavel – PR, Brasil, CEP: 85819-110, Tel/Fax: +55 (45) 3220 3156. Email: danielly\_chierrito@hotmail.com.

#### RESUMO

O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurológico que afeta crianças e adolescentes no mundo, com impacto no desenvolvimento do indivíduo. A persistência do TDAH na idade adulta está associada a vasta gama de resultados e níveis de comprometimento, com prejuízo funcional significativo na rotina desses pacientes. Além dos sintomas de desatenção, que afeta o desempenho acadêmico e profissional, influencia também as funções executivas e sociais. Este estudo de revisão bibliográfica tem por objetivo reunir as principais evidências e discussões acerca dos medicamentos utilizados para o tratamento deste transtorno em adultos, de modo a promover uma discussão crítica sobre o assunto. Estudos têm sido realizados nesse contexto e evidenciaram dados sobre redução dos sintomas, mensurados por escalas de eficácia e segurança, as quais são baseadas no relato do paciente ou aferidas pelo pesquisador. A maioria dos ensaios clínicos compararam diferentes fármacos a placebo, sendo escassas as comparações entre fármacos. Muitos estudos envolveram amostras pequenas e foram patrocinados pela indústria farmacêutica. Na análise conjunta das evidências, considera-se como primeira linha de tratamento os psicoestimulantes, com destaque para o metilfenidato, seguido da atomoxetina, um agente noradrenérgico. Foram encontradas evidências de outras opções, como antidepressivos, anti-histamínicos, agonista alfa-2, modafinil, metadoxina e mecamilamina. A escolha da melhor opção, contudo, deve ser pautada também na relação risco/benefício e perfil de cada paciente. Assim, verifica-se a necessidade de novos estudos clínicos de avaliação da eficácia e segurança no tratamento medicamentoso do TDAH, sobretudo envolvendo comparação entre fármacos, de modo a direcionar as decisões clínicas neste contexto.

**Palavras-Chave:** TDAH; terapêutica; estudos clínicos; eventos adversos.

#### ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurological disorder which affects children and adolescents around the world, with impact on individual development. The ADHD persistency in adult age is associated with a wide range of results and levels of commitment, with significant functional loss in the routine of patients. Besides the inattentive symptom, which affects academic and professional performance, it also affects executive and social functions. This review aims to gather the main evidences and discussions on the main medicines used to treat this disorder in adults, in an attempt to promote a critical discussion about this issue. Studies have been realized in this context and showed data on the reduction of symptoms, measured by efficacy and safety scales, which are based on patients report or measured by the researcher. Most clinical trials compare different medicines to placebo, with comparisons between drugs being scarce. Many studies involve small samples and were sponsored by the pharmaceutical industry. By analyzing the evidence in group, the psychostimulants, highlighting methylphenidate, are considered the first line of treatment, followed by atomoxetine, a noradrenergic agent. Evidence on other options as antidepressants, antihistamines, alpha-2 agonist, modafinil, methadone and mecamylamine was also found. The choice of the best option, however, should also be based on the relation between risk and benefit and the profile of each patient. Thus, there is need of new clinical studies evaluating the efficacy and safety of the drug treatment of ADHD, especially involving comparison of drugs, in order to guide clinical decisions.

**Key Words:** ADHD; therapeutic; clinical trials; adverse events.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit da Atenção com Hiperatividade (TDAH) é definido como um distúrbio neurológico que compromete o desenvolvimento do indivíduo. É caracterizado por sintomas de desatenção, desorganização, hiperatividade e/ou impulsividade, persistentes em cenários, como lar, escola, trabalho e ambientes relacionados a outras atividades (1). Estima-se que sua prevalência seja de 3,4% a 7,2% em crianças e adolescentes (2,3) e aproximadamente 2,5% em adultos (4).

O TDAH é classificado nos subtipos inatento (31 a 37%), que caracteriza-se por comportamentos predominantes de desatenção, hiperativo/impulsivo (2 a 7%), que apresentam em geral sintomas de hiperatividade/impulsividade, e subtipo combinado, cujo paciente apresentam sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade, sendo o subtipo mais prevalente (56 a 62%) (5,6).

Os circuitos neuronais relacionados ao transtorno estão localizados no córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo. Estudos mostram que portadores de TDAH possuem alterações na região frontal orbital do cérebro, o que causa o mau funcionamento do circuito de recompensa deste órgão, constatado por meio de neuroimagem funcional. Essas alterações estão relacionadas a uma disfunção da neurotransmissão das catecolaminas, acarretando os sintomas de esquecimento, desatenção, impulsividade, planejamento prejudicado, distração e desorganização (7-9).

A avaliação dos sintomas é à base do diagnóstico no TDAH, tanto em crianças como em adultos, uma vez que não existem marcadores bioquímicos ou fisiológicos para auxiliar neste processo (1). Existem dois sistemas diagnósticos que podem ser utilizados em adultos, um baseado no "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 5ª edição, da Associação Americana de Psiquiatria (1) e outro baseado na "Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde", 10ª revisão, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (10).

Na avaliação diagnóstica do TDAH em adultos, recomenda-se que o paciente não seja a única fonte de informação. Pais,

cônjuge e outros familiares podem fornecer informações valiosas que auxiliam no diagnóstico. Outros aspectos a serem analisados são a identificação do início precoce da manifestação dos sintomas, a presença dos sintomas em diferentes contextos, comprometimento funcional com interferência em atividades do âmbito profissional, social e familiar e a presença de outros transtornos psiquiátricos (11).

O tratamento do TDAH é composto por intervenções medicamentosas, sociais, psicológicas e comportamentais. Medidas educacionais devem ser realizadas com o paciente, pais, professores e pessoas próximas do convívio social (12,13). Nos últimos anos, pesquisas têm sido conduzidas na busca da melhor evidência clínica para o tratamento medicamentoso do TDAH em adultos (14-19). No entanto, faltam informações sumarizadas para facilitar a tomada de decisão no direcionamento do tratamento adequado. O objetivo deste trabalho foi reunir as principais evidências acerca dos medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH no adulto, de modo a promover uma discussão crítica sobre o assunto.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter informativo e descritivo, que se utilizou de estudos obtidos nas bases de dados Medline, Science Direct e Scielo. As informações também foram obtidas a partir de protocolos, diretrizes e legislações no contexto do tratamento medicamentoso do TDAH. Foram incluídos artigos que avaliaram desfechos dos medicamentos utilizados no tratamento de pacientes adultos com TDAH, de alto nível de evidência científica (20), com os desenhos de metanálise, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

## ESTIMULANTES CEREBRAIS

Os psicoestimulantes são considerados a primeira linha de tratamento farmacológico para o TDAH, representados pelo cloridrato de metilfenidato, lisdexanfetamina e sais de anfetamina (21-26). O mecanismo de ação é baseado na inibição da recaptação de dopamina, o que provoca um aumento nos níveis desse

neurotransmissor no tronco cerebral, mesencéfalo e córtex frontal e resulta na melhora da atenção, concentração, memória e função cognitiva de pacientes com TDAH (9,27-29). Diferentes ensaios clínicos randomizados foram delineados com o intuito de verificar a eficácia e segurança destes medicamentos, sendo a maioria patrocinada pela indústria farmacêutica (24,30-42).

### **Metilfenidato**

O Metilfenidato constitui o estimulante cerebral mais amplamente utilizado no Brasil e no mundo. No Brasil encontra-se em apresentações de liberação imediata (ação curta) e prolongada (ação longa). Outra opção disponível do metilfenidato é por meio de liberação de sistema osmótico (OROS) (43,44).

Relatórios gerados pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) do Brasil têm apontado um aumento crescente do consumo de metilfenidato (45,46). Recentemente, estudo que levantou dados de prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial detectou que 76 (19,0%) dos municípios do Estado do Paraná realizaram este processo para a liberação de pelo menos 26 medicamentos para o tratamento do TDAH (47). Destes, o metilfenidato na dose de 10 mg foi o principal medicamento solicitado, tanto para o transtorno isolado (67,9%) como quando em comorbidade (55,6%).

Estudos mostram que o metilfenidato tem sido consumido para fins não terapêuticos, justificado por aprimoramento neurocognitivo, aumento de foco, concentração, autoconfiança, aprendizado e uso recreativo. Ainda são poucos os estudos que analisam prejuízos causados pelo uso indiscriminado desses medicamentos a médio e longo prazo (48-51).

Nos diferentes estudos que avaliaram a eficácia do metilfenidato no TDAH em adultos, as doses testadas variaram de 10 a 60 mg/dia para a apresentação de liberação prolongada (44) e de 18 a 108 mg/dia para a apresentação OROS (30-32), sendo que o nível de resposta parece ser dose dependente. Quando apresentada a classificação do TDAH, a maioria dos pacientes analisados nos estudos foi do subtipo combinado e a duração do tratamento foi de 2 a 24 semanas, não

havendo nenhum estudo controlado a longo prazo, em adultos.

Estudo duplo cego realizado no Japão, randomizou 284 pacientes durante 8 semanas para avaliar a eficácia e segurança do metilfenidato OROS (30). Na avaliação dos scores das escalas de eficácia Conners Adult ADHD Rating Scale-Observer:Screening Version (CAARS-O:SV) e Conners Adult ADHD Rating Scale-Self:Screening Version (CAARS-S:SV) verificou uma melhora significativamente considerável no grupo tratado. A incidência de eventos adversos foi de 81,8% no grupo tratado com metilfenidato e apenas 53,9% no grupo placebo, sendo que a maioria (39,9%) referiu diminuição do apetite. Palpitações (18,2%), nasofaringite (16,8%), náusea (14,7%), sede (14,0%) e insônia (10,5%) foram outros eventos adversos referidos com o tratamento.

Um ensaio clínico randomizado duplo cego que avaliou a eficácia do metilfenidato OROS em adultos por um período médio de 7 semanas mostrou redução dos sintomas dos pacientes, mensurado pela escala Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) total score e Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), apontando eficácia no tratamento. Não foram reportados mortes e eventos adversos sérios, mas 93 pacientes (84,5%) reportaram algum evento adverso, com maior incidência em apetite diminuído (25,5%), dor de cabeça (25,5%), boca seca (20,0%), ansiedade (16,4%), náusea (12,7%) e aumento da pressão arterial (10,0%) (31).

Revisão sistemática de metanálises que verificaram a eficácia de psicoestimulantes no TDAH em adultos mostrou que o metilfenidato é eficaz na redução dos sintomas pelas escalas de avaliação, com efeito mais proeminente nas apresentações de ação curta (19). Contudo, tal revisão avaliou somente oito metanálises, dada a escassez de estudos sobre este tema. Em outra revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliou a eficácia do metilfenidato de formulação prolongada sobre placebo no TDAH em adultos mostrou que é evidente a redução dos sintomas, assim como observado nas formulações imediatas (52).

Outro ensaio clínico randomizado comparou metilfenidato e placebo, por meio da escala AISRS e Clinical Global Impression

(CGI), por seis semanas e obteve índices de resposta de 76% e 19%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Os adultos com TDAH possuíam comorbidades atuais como depressão, desordem de ansiedade, abuso ou dependência de substâncias, entre outras. Os resultados de redução dos sintomas foram semelhantes para homens e mulheres (33).

Uma network de 14 ensaios clínicos randomizados, com seguimento superior a 12 semanas, comparou o tamanho do efeito do metilfenidato OROS e atomoxetina e evidenciou que o tratamento ativo se mostrou superior ao placebo, para ambos os fármacos. Para atomoxetina versus placebo, o tamanho do efeito foi de 0,46 (IC 95% = 0,36 a 0,56) e para metilfenidato OROS versus placebo de 0,51 (IC 95% = 0,40 a 0,63), não havendo diferenças significativas entre os fármacos. Igualmente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos com relação às taxas de descontinuação (34).

Efeitos cardiovasculares adversos consequentes à administração de estimulantes cerebrais foram observados em diferentes estudos. Em uma metanálise de 10 ensaios clínicos controlados, que compilou análise de 2.665 pacientes, foi verificada associação entre uso destes agentes com aumento na frequência cardíaca (5,7 bpm) e na pressão arterial sistólica (2,0 mmHg), estatisticamente significativa, quando comparado a placebo (53).

Um estudo de coorte associou o uso do metilfenidato com um aumento da taxa de risco de arritmia ventricular ou morte súbita em 1,84 vezes [IC 95% = 1,33 a 2,55], e uma taxa de risco de 1,74 [IC 95% = 1,60 a 1,89] para as causas de morte entre novos indivíduos que usaram o medicamento (35).

### **Lisdexanfetamina**

A Lisdexanfetamina é o primeiro pró-fármaco destinado para o tratamento do TDAH. Após sua administração oral, a molécula é convertida em l-lisina e posteriormente em d-anfetamina, substância ativa que promove o efeito terapêutico esperado. A absorção e conversão da molécula não são afetados pela variação do pH gástrico (36,37;54). É considerada a segunda opção para aqueles que não responderam ao uso de metilfenidato (29).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou seu uso em crianças de 6 a 12 anos de idade em 2010. No mesmo ano, foi aprovada pela Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) para pacientes adolescentes e adultos, sendo que a liberação para pacientes de 6 a 12 anos de idade já tinha ocorrido em 2009. Em 2013 foi autorizada sua comercialização na Europa, Reino Unido e Austrália. As apresentações encontradas no Brasil são de 20 a 70 mg e seus efeitos permanecem por 13 horas em crianças e por 14 horas em adultos (36,37,54,55).

Metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados (806 pacientes) de 4 a 14 semanas de tratamento, mostrou a lisdexanfetamina (30 a 70 mg/dia) como uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada por pacientes adultos com TDAH, quando comparada ao placebo (56). A eficácia mensurada pela escala ADHD Rating Scale (ADHD-RS) foi estatisticamente significativa entre os grupos [-0,97 (IC 95% = 1,15 a 0,78)]. O estudo também mostrou resultados positivos com a lisdexanfetamina, na melhora de função executiva medida pela escala Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult version (BRIEF-A), quando comparada a placebo [(-9,20 IC 95% = -14,11 a -4,29)]. Contudo, a análise conjunta dos estudos não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre a lisdexanfetamina e placebo com relação à taxa de descontinuação e na taxa de descontinuação por evento adverso.

A lisdexanfetamina também está associada à melhora do comportamento de direção em adultos com 18 a 26 anos de idade com TDAH (38). Estudo que avaliou a eficácia da lisdexanfetamina comparado a placebo mostrou taxa de resposta de 68,0% e 27,0%, respectivamente ( $p = 0,001$ ). Foram relatados eventos adversos como diminuição do apetite, ressecamento de mucosa, tensão e agitação.

Em relação à segurança, os eventos adversos comuns mais relatados em um ensaio clínico randomizado (39), com subtipo combinado em sua maioria, foram apetite diminuído (32,9%), boca seca (31,6%), dor de cabeça (25,3%), insônia (22,8%), irritabilidade (10,1%) e perda de peso (10,1%). Em dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração de

4 e 10 semanas, verificou-se aumento de 0,3 a 2,6 mmHg na pressão arterial sistólica e de 0,8 a 1,7 mmHg na diastólica com a administração da lisdexanfetamina, comparada a placebo, bem como aumento de 2,8 a 5,4 bpm na frequência cardíaca (39,40).

### Sais de anfetaminas

A representação de sais mistos de anfetaminas de liberação modificada não é disponível no Reino Unido (57). No Brasil, anfetaminas fazem parte da lista A3, das substâncias psicotrópicas, sujeita a notificação de receita A (58). Doses de sais de anfetaminas de liberação prolongada (20, 40, 60 mg/dia) foram comparadas em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, o qual concluiu que o medicamento é eficaz e seguro para tratar adultos com TDAH, com controle dos sintomas por até 12 horas (24). Todas as doses avaliadas resultaram em melhoria dos sintomas (redução  $\geq$  30% na pontuação do score total da escala ADHD-RS). Os resultados alcançados foram de 74%, 80%, 82% e 61% para os indivíduos que receberam 20, 40, 60 mg/dia e placebo, respectivamente. A maior incidência de eventos adversos foi boca seca (27,4%), seguido de apetite diminuído (25,5%), insônia (23,9%) e dor de cabeça (23,6%). Eventos adversos sérios não foram relatados.

Pesquisadores analisaram a eficácia e segurança de sais mistos de anfetaminas, comparada a placebo, em indivíduos com TDAH do subtipo combinado (70,6%), desatento (26,5%) e hiperativo/impulsivo (2,9%) (41). O estudo obteve resultados estatisticamente significativos quanto à eficácia, medida pela escala ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV). Houve redução média no score de  $14,3 \pm 12,1$  para o grupo tratado com anfetamina e de apenas  $6,3 \pm 11,2$  para o grupo placebo. Na avaliação pela escala Brown Attention-Deficit Disorder Scale (BADDs) também houve melhora significativa ( $p < 0,0001$ ) no grupo que administrou o medicamento com relação a placebo, com redução média de  $22,3 \pm 25,7$  e  $7,1 \pm 20,6$  no score da escala, respectivamente. O estudo também verificou que 89,1% dos pacientes tratados com os sais mistos de anfetaminas e 63,7% do grupo placebo reportarem pelo menos um evento adverso, sendo insônia (29,2%) o evento

mais referido no grupo tratado. Boca seca (22,6%), apetite diminuído (19,7%), dor de cabeça (18,2%) e perda de peso (13,1%) foram outros eventos relatados.

Estudo delineado para avaliar a influência da administração de anfetamina, durante 3 semanas, em adultos com TDAH, mostrou melhora dos sintomas e alteração da conectividade funcional. A análise dos resultados de exame de ressonância magnética mostrou alterações no padrão de conectividade funcional alterados no córtex pré-frontal dorsolateral e medial, o que se associou com a melhora dos sintomas (59).

### Dexanfetamina

Este medicamento é disponível no Reino Unido (57) e no Brasil encontra-se inserido na lista A3 das substâncias psicotrópicas, sujeita à notificação de receita A (58). O primeiro estudo que avaliou a eficácia da Dexanfetamina em adultos com TDAH foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego, que incluiu 51 indivíduos sem comorbidade atual de distúrbio de humor ou abuso de substâncias (42). Os resultados apontaram que o uso diário de Dexanfetamina foi benéfico no grupo tratado após 6 semanas e que o efeito foi similar em todas as faixas etárias e sexo. Os eventos adversos relatados foram distúrbio do sono, boca seca e sede. Foi verificado redução do peso em 91,0% dos participantes do grupo tratado, com média de 3,6 Kg em relação ao peso basal ( $p < 0,001$ ).

Usuários recreativos de Dexanfetamina comparados a indivíduos saudáveis foram avaliados em um estudo (60), que mostrou associação do uso do medicamento com prejuízo na função executiva e memória, quando avaliada pelo teste de avaliação do comportamento Dutch Adult Reading Task (DART). Em outro estudo, os efeitos do uso recreativo da Dexanfetamina foram avaliados por alterações do sistema dopaminérgico, por meio de ressonância magnética (61). A conclusão dos autores foi de que seu uso recreativo está associado com alterações funcionais do sistema dopaminérgico e destacam a importância de estudos futuros com relevância científica, uma vez que o medicamento é considerado uma opção para o tratamento do TDAH.

### Pemolina

Em 1975 o pemolina foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TDAH. Um estudo de coorte nos Estados Unidos foi conduzido no período de janeiro de 1998 a março de 2000, envolvendo 1.308 pacientes com prescrição de pemolina, com indicação principal para o tratamento do TDAH (62). Os autores concluíram que o mesmo foi utilizado como terapia de primeira escolha, mas que em nenhum dos usuários foi respeitada a recomendação de monitorização de enzimas hepáticas periodicamente, a qual deve ser realizada devido ao risco de hepatotoxicidade.

## AGENTES NORADRENÉRGICOS

### Atomoxetina

O representante desta classe medicamentosa é a atomoxetina, o primeiro não estimulante cerebral aprovado pelo FDA para o tratamento do TDAH em crianças maiores de seis anos, adolescentes e adultos (63,64). No Brasil, este medicamento não está disponível para o comércio, apesar de constar na Lista A3 da RDC 87 de 28 de junho de 2016 da ANVISA (58). Porém, é uma opção terapêutica para adultos nos Estados Unidos (65), Japão, Coreia do Sul e Taiwan (66). No Reino Unido seu uso é autorizado em adultos diagnosticados com TDAH e que iniciaram o tratamento na infância (22).

O mecanismo de ação deste medicamento ocorre por meio da inibição seletiva da recaptação de noradrenalina, com consequente aumento na concentração extracelular deste neurotransmissor no córtex pré-frontal. Diferente do metilfenidato, não ocorre o aumento de dopamina no núcleo estriado e accumbens, por isso, a estimulação cerebral não ocorre (67-69). Pesquisadores avaliaram a possibilidade de abuso da atomoxetina (45 – 180 mg), comparando-a com placebo, metilfenidato (90 mg), ferretina (60 mg) e desipramina (100 e 200 mg) em 46 indivíduos com histórico de abuso de psicoestimulantes. A conclusão foi de que o perfil da atomoxetina não é de dependência, e que, portanto é menor a probabilidade de abuso (70).

Existem evidências de que a atomoxetina quando comparada a placebo, reduz os principais sintomas de indivíduos com TDAH nos 3 subtipos, sendo o combinado o mais frequente (66,71-74). Os

estudos avaliados declararam patrocínio pela indústria farmacêutica. Ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado com pacientes adultos com TDAH na Ásia (66), mostrou que o tratamento com 40 a 120mg de atomoxetina por 10 semanas reduziu os sintomas quando comparado ao grupo placebo. Os “responsivos” foram definidos como pacientes que apresentaram melhora de  $\geq 25\%$  na escala Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator Report:Screening Version (CAARS-INV:SV) total score ou CAARS-S:SV total score. Após o período de tratamento foi observado uma taxa de melhora de 69,1% e 46,2% para os grupos, tratado e placebo, respectivamente. Foi detectada uma alteração de  $2,8 \pm 9,8$  versus  $-0,3 \pm 9,9$  na pressão arterial sistólica ( $p < 0,001$ ),  $3,6 \pm 8,4$  versus  $0,1 \pm 8,6$  na pressão arterial diastólica ( $p < 0,001$ ), e  $8,7 \pm 12,0$  versus  $0,5 \pm 11,0$  na frequência cardíaca ( $p < 0,001$ ), nos grupos tratados e placebo, respectivamente.

Adultos com TDAH, predominantemente do subtipo combinado, foram tratados com atomoxetina, uma vez ao dia com dose entre 40 e 100 mg. O medicamento mostrou-se superior a placebo em benefícios aos pacientes, com redução de sinais e sintomas mensurados pelas escalas AISRS, CAARS-INV-SV, ASRS e Clinical Global Impression-ADHD-Severity Scale (CGI-ADHD-S) em 12 e 24 semanas de tratamento (71).

Em uma metanálise que reuniu ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com comparação da atomoxetina e placebo em adultos com TDAH, evidenciou eficácia clínica, constatada na taxa de resposta clínica e tamanho do efeito. Os resultados analisados foram obtidos de 6 estudos de curto período (10 a 16 semanas) e de 3 de médio período (24 semanas), em uma população total de 1.961 pacientes (75). Ressalta-se que todos os estudos incluídos foram patrocinados pela indústria farmacêutica.

Pesquisadores analisaram a segurança e tolerabilidade em 15 ensaios clínicos, que avaliaram os efeitos da administração da atomoxetina em 4.829 pacientes com TDAH, sendo 69,1% do subtipo combinado, e 29,2% e 1,7% dos subtipos inatento e hiperativo/impulsivo, respectivamente (76). Os efeitos adversos mais frequentes foram náusea (26,7%), boca

seca (18,4%), dor de cabeça (16,3%), diminuição do apetite (14,9%), insônia (11,3%), fadiga (10,8%), disfunção erétil (9,0%). Houve também aumento da frequência cardíaca (5,2 bpm), pressão arterial sistólica (2 mmHg) e pressão arterial diastólica (1,9 mmHg). Náusea (2,2%), disfunção erétil (1,4%), fadiga (0,7%) e insônia (0,6%), além de fibrilação atrial, abuso de álcool, bradicinesia, hemorragia, alucinação auditiva e diverticulite constituíram as causas de descontinuação nos estudos.

## **ANTIDEPRESSIVOS**

### **Antidepressivos tricíclicos**

Os antidepressivos tricíclicos são responsáveis por bloquear a recaptção de monoaminas, como noradrenalina, dopamina e serotonina, tornando-se uma opção terapêutica para o tratamento de TDAH (22,26,77). Estudos para avaliação de eficácia no TDAH em adultos foram realizados com imipramina, desipramina e nortriptilina, medicamentos comercializados no Brasil (58).

Pesquisadores avaliaram o efeito da imipramina em associação com clordiazepóxido (ansiolítico) no tratamento do TDAH e concluiu que esta opção pode ser eficaz, uma vez que 100 (71,4%) pacientes apresentaram redução dos sintomas, como ansiedade, padrão de sono, desatenção e hiperatividade e 40 (28,6%) apresentaram controle parcial de desatenção e hiperatividade (78). Todos os pacientes foram submetidos a análises neurológicas pelo mesmo avaliador, em uma clínica e receberam acompanhamento durante o tratamento. A avaliação da eficácia foi por meio de relato dos pacientes, pais, profissionais da escola e dos envolvidos no tratamento. Revisão que teve o intuito de investigar interações medicamentosas no tratamento de TDAH, conclui que o uso concomitante de metilfenidato e imipramina possibilita o aumento de concentração do antidepressivo, devido à ocorrência de interação farmacocinética de metabolismo (79).

Um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da desipramina em pacientes adultos com TDAH e outras desordens psiquiátricas mostrou que 85% dos pacientes que responderam ao tratamento escolheram continuar com a

medicação até o final do estudo. O estudo detectou diferença significativa entre os grupos, sendo que houve redução de 12 dos 14 sintomas apresentados e melhora da desatenção, impulsividade e hiperatividade. Os efeitos adversos comuns foram boca seca (47,0%), constipação (32,0%), tontura (32,0%), e insônia (21,0%) no grupo tratado (80). Porém, é importante salientar que trata-se de um estudo pequeno (n= 41). Assim, há a necessidade de estudos que avaliem os efeitos desse fármaco em um maior número de pacientes, sobretudo na comparação com outros agentes com maior tradição de uso no TDAH, para que possa ser utilizado com segurança na prática clínica do tratamento deste transtorno.

### **Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina**

A reboxetina é um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina que se revelou seguro, que pode ser utilizado para casos de adultos com TDAH. Ensaio clínico randomizado, duplo cego, que envolveu apenas 40 pacientes, avaliou o efeito da reboxetina comparada a placebo, durante 6 semanas de tratamento, por meio das escalas Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-Report Screening Version (CAARS-S:SV), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) e Global Assessment of Functioning Scale (GAF). Após 6 semanas houve diminuição das subescalas do CAARS (inatento e hiperativo/impulsivo) no grupo alocado para reboxetina, bem como melhora nos resultados do CGI-S e GAF (81).

Metanálise de ensaios clínicos controlados e estudos não controlados confirmam a eficácia do medicamento para o tratamento do TDAH em pacientes sem comorbidades, como transtornos psiquiátricos e retardo mental, além de ser considerado bem tolerado por seus usuários, sendo que os efeitos adversos aparecem principalmente no início do tratamento (82). Estudos envolvendo amostras maiores, duplo-cegos e randomizados e com avaliação em período de tempo prolongado devem ser realizados para fundamentar com mais clareza sua utilidade clínica no TDAH em adultos.

### **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina/noradrenalina**

Venlafaxina é um antidepressivo que age por meio da recaptação de noradrenalina e serotonina. Em um estudo que comparou o seu uso a placebo em adultos com TDAH não foi possível concluir sobre a superioridade de eficácia da venlafaxina. Neste ensaio clínico randomizado, não foram relatados efeitos adversos sérios, mas boca seca foi considerada o efeito adverso mais comum, relatado por 50,0% pacientes no grupo tratado e 30,0% do grupo controle (83). Muitas das evidências que sugerem a eficácia deste fármaco no TDAH são obtidas de estudos abertos (open-label) (84,85). Assim, mais estudos, com delineamentos duplo-cegos devem ser conduzidos para que tal fármaco seja utilizado no tratamento do TDAH.

Outra opção terapêutica desta classe é a duloxetine, embora sejam escassos os estudos de avaliação da eficácia no TDAH em adultos. Durante seis semanas, um ensaio clínico randomizado, com 24 participantes com TDAH, 50% com o subtipo inatento e 50% combinado, avaliou a eficácia do fármaco, na dose de 60mg, uma vez ao dia. Houve redução dos sintomas do transtorno quando comparados ao grupo placebo, principalmente impulsividade e labilidade emocional. Este estudo declarou conflito de interesse com indústria farmacêutica (86).

### **Inibidores seletivos da recaptação de dopamina**

Poucos estudos de avaliação de eficácia foram realizados com bupropiona, um inibidor seletivo de recaptação de noradrenalina e dopamina, que é prescrito no Brasil para o tratamento do TDAH (87). Alguns destes foram patrocinados pela indústria farmacêutica (88-90). Em geral, trata-se de estudos com amostras pequenas, o que não permite maiores conclusões sobre os resultados.

Um ensaio clínico randomizado (88) utilizou a escala CAARS para avaliar a eficácia da bupropiona (75 a 150mg/dia) em 42 adultos com TDAH, sendo que o grupo tratado mostrou melhora significativa ( $p = 0,037$ ). Os eventos adversos mais relatados pelo grupo ativo foram fadiga (57,1%), agitação (57,1%), sonolência (52,4%),

ansiedade, insônia, palpitação e suor, com 42,9% em cada.

Pesquisadores, analisaram a eficácia da bupropiona SR (sustained-release), metilfenidato e placebo no tratamento de adultos diagnosticados com TDAH, durante um período de 7 semanas de randomização (89). A adesão dos pacientes foi controlada a partir da contagem dos comprimidos e dosagem plasmática do fármaco. Por meio da escala CGI verificou que 64% responderam ao tratamento com bupropiona, 50% com metilfenidato e 27% com placebo. Pelo menos um evento adverso referido foi identificado em 69%, 75% e 67% dos pacientes dos grupos bupropiona, metilfenidato e placebo, respectivamente.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, avaliou a eficácia da bupropiona SR durante 6 semanas (90). Os autores concluíram que apesar do medicamento provocar redução nos sintomas do transtorno e ser bem tolerado, os dados não foram significativos, indicando que mais estudos são necessários.

Quando comparada com metilfenidato, a bupropiona apresenta menor risco de abuso potencial (91). O perfil de eventos adversos da bupropiona é bastante satisfatório, contudo doses elevadas parecem correlacionar-se a um aumento de incidência de episódios convulsivos. Recomenda-se doses de no máximo 400mg/dia (92).

### **Inibidores da monoamino-oxidase**

Selegilina é um inibidor da monoamino-oxidase, enzima encontrada em duas formas, monoamino-oxidase tipo A (MAO-A) e tipo B (MAO-B). Um ensaio clínico randomizado financiado pela indústria farmacêutica, de 6 semanas de duração, comparou os efeitos de baixa (20 mg/dia) e alta (60 mg/dia) dose de Selegilina em 24 adultos com TDAH sem comorbidades, além do grupo placebo (93). Todos os pacientes foram orientados a fazer uma dieta padrão, pobre em tiramina durante o estudo. Selegilina não mostrou-se melhor que placebo na redução dos sintomas do TDAH, medidos pelo Conners ATRS, CGI-S, HAM-D, Beck Depression Inventory (BDI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e Global Assessment Scale (GAS). Eventos adversos foram mais frequentes com altas doses de



Selegilina, em especial tontura, dificuldades no sono e boca seca.

### **ANTI-HISTAMÍNICOS**

Evidências de ensaios pré-clínicos sugeriram que os antagonistas histamínicos H<sub>3</sub> poderiam trazer benefícios no tratamento de adultos com TDAH (94,95). Tal classe é responsável por aumentar a liberação de neurotransmissores importantes no sistema nervoso central que modulam processos como a cognição (96). Bavisant constitui um antagonista altamente seletivo, que apresentou efeitos significativos no aumento da atenção, memória e vigilância em ensaios pré-clínicos.

Um ensaio clínico de fase IIb, randomizado, duplo-cego, conduzido em 37 centros dos Estados Unidos, com financiamento pela indústria farmacêutica, avaliou o efeito de 3 doses de bavisant (1 mg/dia, 3 mg/dia e 10 mg/dia), comparados a placebo, atomoxetina (80 mg/dia) e metilfenidato OROS (54 mg/dia), durante 42 dias, em adultos com TDAH (97). Um total de 430 pacientes foram randomizados e 335 finalizaram o estudo, sendo a maioria diagnosticada com o subtipo combinado. O desfecho primário foi alteração na escala ADHD-RS-IV, a qual resultou em redução no score de 8,8±11,74 para o grupo placebo, 9,3±11,66, 11,2±11,09 e 12,2±11,79 para as doses 1mg/dia, 3 mg/dia e 10 mg/dia, respectivamente. O grupo da atomoxetina obteve redução de 15,3±14,52 e o do metilfenidato OROS de 15,7±13,39.

### **OUTROS**

#### **Agonista alfa-2**

A Clonidina e Guanfacina são anti-hipertensivos agonista alfa-2, que atuam no córtex pré-frontal, melhorando as funções executivas do indivíduo, como memória de trabalho, controle comportamental e distração (8,79). A clonidina é considerada uma opção disponível no Brasil para tratamento do TDAH (87). Poucas evidências foram encontradas sobre sua eficácia na redução dos sintomas do TDAH em adultos, porém, estudos sugerem que pode reduzir sintomas de TDAH em crianças (98,99).

Sedação e frequência cardíaca diminuída são exemplos de eventos adversos comuns da clonidina (22,99). Já a guanfacina associa-se a dor de cabeça, boca seca e fadiga (100). Um ensaio clínico

randomizado comparou grupos de adultos com o subtipo combinado ou hiperativo de TDAH, tratados com guanfacina, dextroanfetamina e placebo. Em relação à eficácia, a guanfacina foi superior a placebo e demonstrou similaridade quando comparada ao psicoestimulante, mesmo com diferenças em alguns aspectos, como o aspecto motivação e foi bem tolerada pelos pacientes (101).

#### **Modafinil**

O Modafinil é um medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento de narcolepsia e apneia do sono obstrutiva/hipopneia. Seu efeito não está relacionado à ação dopaminérgica, mas sim com atividade neuronal no núcleo tuberomamilar, área de orexina A e B perifornical, e aumento da histamina, células envolvidas com o controle do estado de vigília (102-104). Uma revisão agrupou quatro ensaios clínicos que avaliaram seu benefício nos sintomas causados pelo TDAH, nos quais os dados sugerem eficácia em crianças e adultos e melhora nas funções cognitivas (105). É considerado uma opção para casos que o tratamento de primeira escolha não seja tolerado pelo paciente e pode ser prescrito no Brasil. Desta forma, estudos a longo prazo são necessários e importantes para decisão clínica (87,106).

#### **Metadoxina**

Metadoxina é um sal de par iônico de piridoxina (vitamina B6) e 2-pirrolidona-5-carboxilato de etilo. Ensaios pré-clínicos indicam que pode aumentar os níveis de dopamina do estriado, o que a torna interessante para o tratamento do TDAH (107). Pesquisadores, com base em resultados preliminares de estudos de fase IIa, conduziram o estudo de fase IIb com Metadoxina de ação prolongada (MG01C1) e randomizaram 120 adultos com TDAH, 60% e 55% diagnosticados com o subtipo combinado no grupo tratado e placebo, respectivamente, por 6 semanas. Os autores declararam potenciais conflitos de interesse (108). O desfecho primário foi mudança na escala CAARS-INV. Verificou melhoria significativa nos sintomas do transtorno em relação ao grupo placebo. Não foram relatados eventos adversos sérios e 95% do grupo tratado completaram o estudo.

## Mecamilamina

Mecamilamina é um antagonista nicotínico não competitivo com efeitos na função cognitiva (109,110). O primeiro estudo que testou a hipótese do efeito cognitivo e comportamental em humanos, quando administrado em doses ultrabaixas (0,2 mg, 0,5 mg e 1,0 mg), utilizou como participantes adultos com TDAH do subtipo combinado (111). Os testes cognitivos foram realizados após 150 minutos da administração oral do medicamento. Efeitos na memória foram alcançados com a dose de 0,5 mg em todos os testes quando comparado ao grupo placebo, porém não melhorou os sintomas cognitivos. Não houve efeitos significativos nos sinais vitais, como pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca.

## RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES

Em diferentes diretrizes, a orientação para a escolha do tratamento do TDAH em adultos é feita com base na prática clínica e frequentemente fundamentada sob inferência de resultados de estudos realizados em crianças e adolescentes. A CADDRA recomenda alguns critérios para a seleção de medicamento para tratamento do TDHD em adultos (112). Em relação ao paciente, deve-se considerar a idade, variação individual, subtipos do TDAH, presença de comorbidades, como desordem psiquiátrica, e outros problemas médicos. Com relação aos aspectos intrínsecos ao medicamento, deve-se considerar histórico familiar de uso, duração do efeito, efeitos adversos, velocidade de início da ação, acessibilidade, uso de outros medicamentos para tratamento específico ou uso indevido.

O National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) recomenda que, ao iniciar o tratamento medicamentoso, parâmetros biológicos e bioquímicos, como altura, peso, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, e exames de sangue e específicos, como o eletroencefalograma, devem ser avaliados. Da mesma forma, recomenda análise minuciosa da saúde mental e social do indivíduo e do risco de abuso e dependência de substâncias e drogas (22).

Em casos de comorbidades associadas, o tratamento deve ser escolhido de acordo com o tipo e severidade destas. O profissional clínico deve realizar um

acompanhamento especializado e definir qual a condição tratar em primeiro lugar. Deve-se analisar possível agravamento dos sintomas do TDAH, como por exemplo, em casos de dificuldade de aprendizagem (28, 77).

No Brasil, o documento “Diretrizes e algoritmo para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta” de 2005 (113), assume-se que a definição no algoritmo em adultos é embasada na prática clínica por falta de evidências provenientes de ensaios clínicos bem conduzidos. É evidente que nos últimos anos, muitos estudos foram conduzidos e produziram resultados que podem nortear as decisões clínicas neste contexto.

## CONCLUSÃO

São várias as classes que podem ser utilizadas para o tratamento do TDAH, entre elas os psicoestimulantes, considerados como primeira linha, sendo o metilfenidato um dos mais prescritos e consumidos pela população. Nesta classe tem-se ainda a Lisdexanfetamina, os sais mistos de anfetaminas, dexanfetamina e pemoline. A atomoxetina, substância não comercializada no Brasil, é considerada a segunda linha de tratamento, sendo indicada quando o uso de psicoestimulantes é contraindicado. Ainda, em casos de contraindicação, tolerabilidade ou baixa resposta terapêutica deve ser avaliada a possibilidade de uso de antidepressivos, agonista alfa-2, Modafinil, entre outros, os quais estão sendo estudados em diferentes desfechos em adultos com TDAH, constituindo-se em alternativas no tratamento. Embora as primeiras evidências sobre o tratamento medicamentoso do TDAH são provenientes de estudos conduzidos em crianças e adolescentes, são crescentes os dados de estudos em adultos, dada a persistência do transtorno na fase adulta e necessidade de tratamento também nessa faixa etária. Contudo, são escassos os estudos com delineamento duplo-cego, paralelo, controlados a placebo nesse contexto. Muitos estudos envolveram amostras pequenas, sem definição do cálculo do tamanho de amostra na metodologia do estudo, o que limita a inferência dos resultados para populações maiores. Ademais, muitos estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, e,

portanto, não os isenta da ocorrência de vies corporativo na condução do estudo e na interpretação dos resultados. Todas estas limitações explicam em parte as orientações generalizadas sobre o assunto apresentado por diretrizes até o momento. Assim, é notória a necessidade de estudos clínicos, metodologicamente confiáveis, de avaliação da eficácia e segurança no tratamento medicamentoso do TDAH, para subsidiar a

elaboração de diretrizes com orientações claras sobre a real evidência para prática clínica.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

- (1) American Psychiatry Association - APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. **American Psychiatric Publishing**, 2013.
- (2) POLANCZYK, G.V. et al. Annual research review: A meta analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 345-365, 2015.
- (3) THOMAS, R. et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, abr. 2015.
- (4) SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 194, 204-211, 2009.
- (5) WILENS, T.E. et al. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in Clinically Referred Adults with ADHD. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 11, p. 1557-1562, 2009.
- (6) Millstein, R.B. et al. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 2, n. 3, p. 159-166, 1997.
- (7) FURUKAWA, E. et al. Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD. **Plos One**, v. 9, n. 2, fev. 2014.
- (8) ARNSTEN, A.F.T.; LI, B-M. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biological Psychiatry**, v. 57, p. 1377-1384, 2005.
- (9) BARKLEY, R.A.; GRODZINSKY G.; DUPAUL, G.J. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with without hyperactivity: A review and research report. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 20, n. 2, 1992.
- (10) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. 10ª Revisão. 2008. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>>. Acesso em: 16 mai. 2016.
- (11) MATTOS, P. et al. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 28, n. 1, p. 50-60, jan./abr. 2006.
- (12) COUTO, T.S.; MELO-JUNIOR, M.R.; GOMES, C.R. A. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. **Ciências & Cognição**, v. 15, n. 1, p. 241-251, 2010.
- (13) KNOUSE, L.E.; SAFREN, S.A. Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 497-509, set. 2010.
- (14) BUTTERFIELD, M.E. et al. Supplementary guanfacina hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A double blind, placebo- controlled study. **Psychiatry Research**, v. 236, p.136-141, 2016.
- (15) CUNILL, R. et al. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients.

- Psychopharmacology**, v. 233, p. 187-197, 2016.
- (16) WALKER, D.J. et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Postgraduate Medicine**, v. 127, n.7, p. 686-701, 2015.
- (17) EPSTEIN, T.; PATSOPOULOS, N.A., WEISER, M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults (Review). **The Cochrane Collaboration**, 2014.
- (18) MANEETON, N. et al. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 10, p. 1439-1449, 2014.
- (19) MORIYAMA, T.S. et al. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - a systematic review of available meta-analyses. **CNS Spectrums**, v. 18, n. 6, p. 296-306, dez. 2013.
- (20) HULLEY, S.B. et al. Delineando a pesquisa clínica. 4<sup>o</sup> Edição. Artmed. Porto Alegre, 2015.
- (21) THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v. 387, p. 1240-1250, mar. 2016.
- (22) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE guideline 72. **The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists**, 2009.
- (23) BANASCHEWSKI, T. et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 15, p. 476-495, 2006.
- (24) WEISLER, R.H. et al. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. **CNS Spectrums**, v. 11, n. 8, p. 625-639, 2006.
- (25) DODSON, W.W. Pharmacotherapy of adult ADHD. **Journal of Clinical Psychology**, v. 61, n. 5, p. 589-606, mai. 2005.
- (26) BIEDERMAN, J.; SPENCER, T.; WILENS, T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacol**, v. 7, p. 77-97, 2004.
- (27) GOLMIRZAEI, J. et al. Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: Effects and side effects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 5, p. 590-594, 2016.
- (28) BOLEA-ALAMAÑAC, B.B. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-25, 2014.
- (29) MAUL, J.; ADVOKAT, C. Stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) improve memory of emotional stimuli in ADHD-diagnosed college students. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 105, p. 58-62, 2013.
- (30) TAKAHASHI, N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 15, p. 488-498, 2014.
- (31) ADLER, L.A. et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 239-247, jun. 2009.
- (32) CHRONIS-TUSCANO, A. et al. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 12, dez. 2008.
- (33) SPENCER, T. et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity

- disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 456-463, 2005.
- (34) BUSHE, C. et al. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-15, 2016.
- (35) SCHELLEMAN, H. et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 2, fev. 2012.
- (36) PENNICK, M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. **Neuropsychiatric Disease Treatment**, v.6, p. 317-327, jun. 2010.
- (37) BIEDERMAN, J. et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-Blind, forced-dose, parallel-group study. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 3, 2007.
- (38) BIEDERMAN, J. et al. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the manchester driving behavior questionnaire. **Journal of Adolescent Health**, n. 51, p. 601-607, 2012.
- (39) ADLER, L.A. et al. Lisdexanfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 74, n.7, p. 694-702, jul. 2013.
- (40) ADLER, L.A. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, set. 2008.
- (41) SPENCER, T.J. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD4665), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 9, set. 2008.
- (42) PATERSON, R. et al. A randomised, double-blind, placebo controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 33, p. 494-502, 1999.
- (43) VENACIO, S.I.; PAIVA, R.; TOMA, T.S. Parecer técnico-científico. Uso do metilfenidato no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes. São Paulo, mar. 2013.
- (44) ROSLER, M. et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 259, p.120-129, 2009.
- (45) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: Identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. **Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC**, n. 2, jul./dez. 2012.
- (46) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Resultados 2009.
- (47) VIRTUOSO, S. **Avaliação do tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e de dados de prescrição**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.
- (48) LAGE, D.C. et al. Uso de metilfenidato pela população acadêmica: Revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 31-39, mar./mai. 2015.
- (49) ORTEGA, F. et al. A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, p. 14, n. 34, p. 499-510, jul./set. 2010.
- (50) MCCABE, S.E.; TETER, C.J.; BOYD, C.J. Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs. **Journal of American College Health**, v. 54, n. 5, p. 269-278, 2006.

- (51) TETER, C.J. et al. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. **Pharmacotherapy**, v. 26, n. 10, p. 1501-1510, out. 2006.
- (52) COGHILL, D. et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. **BMC Psychiatry**, v. 13, n. 237, 2013.
- (53) Mick, E.; MCMANUS, D.D.; GOLDBERG, R.J. Meta-Analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 6, p. 534-541, jun. 2013.
- (54) Goodman, D.W. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Drug Review**, v. 35, n. 5, mai. 2010.
- (55) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Lisdexanfetamine. Pre-Review Report. Agenda item 5.1. Expert Committee on Drug Dependence, jun. 2014. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/5\\_1\\_Prereview.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5_1_Prereview.pdf)>. Acesso em: 16 mai. 2016.
- (56) MANEETON N. et al. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1685-1693, out. 2014.
- (57) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and youngpeople. A National Clinical Guideline. 2009.
- (58) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC 87 de 28 de junho de 2016. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/340935/RDC%2Bn%C2%BA%2B87%2Bde%2B28\\_06\\_2016/9b5c7218-e239-4f70-863f-0c8bffef8b91](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/340935/RDC%2Bn%C2%BA%2B87%2Bde%2B28_06_2016/9b5c7218-e239-4f70-863f-0c8bffef8b91)>. Acesso em: 01 set. 2016.
- (59) YANG, Z. et al. Neural correlates of symptom improvement following stimulant treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, mar. 2016.
- (60) SCHOUW, M.L.J. Monoaminergic dysfunction in recreational users of dexamphetamine. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, p. 1491-1502, 2013.
- (61) SCHRANTEE, A. et al. Dopaminergic system dysfunction in recreational dexamphetamine users. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, p. 1172-1180, 2015.
- (62) WILLY, M.E. et al. A study of compliance with FDA recommendations for pemoline (Cylert®). **Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry**, v. 41, n. 7, jul. 2002.
- (63) VAUGHAN B.; FEGERT, J.; KRATOCHVIL, C.J. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v. 10, n. 4, 2009.
- (64) BANASCHEWSKI, T. et al. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 13, p. 102-116, 2004.
- (65) FREDRIKSEN, M.; PELEIKIS, D.E. Long-term pharmacotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a literature review and clinical study. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, 2015.
- (66) GOTO, T. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in asian adults with ADHD: a multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled asian study. **Journal of Attention Disorders**, p.1-10, 2012.
- (67) MCDONAGH, M.S. et al. Drug class review on pharmacology treatments for ADHD. Final Report Update 2. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, nov. 2007.
- (68) CHIARA, G.D. et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. **Neuropharmacology**, v. 47, p. 227-241, 2004.
- (69) BYMASTER F.P. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential

- mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, p. 699-711, 2002.
- (70) JASINSKI, D.R. et al. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 95, p. 140-146, 2008.
- (71) YOUNG, J.L. et al. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Neuropharmacology**, v. 34, n. 3, mar./apr. 2011.
- (72) ADLER, L.A. et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 44-50, fev. 2009.
- (73) FARAONE, S.V. et al. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 15, n. 4, p. 664-670, 2005.
- (74) MICHELSON, D. et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. **Biological Psychiatry**, v. 53, p. 112-120, 2003.
- (75) ASHERSON, P. et al. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 9, p. 837-846, 2014.
- (76) CAMPOREALE, A. et al. Safety and tolerability in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: An integrated analysis of 15 clinical trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 3-14, 2015.
- (77) KOOIJ, S.J. et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. **BMC Psychiatry**, v. 10, n. 67, 2010.
- (78) TOPCZEWSKI, A. Attention deficit and hyperactivity disorder: a therapeutic option transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: uma vertente terapêutica. **Einstein**, v. 12, n. 3, p. 310-313, 2014.
- (79) MARKOWITZ, J.S.; PATRICK, K.S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 40, n.10, p. 753-772, 2001.
- (80) WILENS, T.E. et al. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 153, n. 9, p. 1147-1153, 1996.
- (81) RIAHI, F. et al. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Human Psychopharmacology**, v. 25, p. 570-576, 2010.
- (82) GHANIZADEH A. A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. **Informa Healthcare**, 2014.
- (83) AMIRI, S. et al. Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. **Human Psychopharmacology**, v. 27, p. 76-81, 2012.
- (84) HEDGES, D. et al. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 31, n. 4, p. 779-783, 1995.
- (85) FINDLING, R.L. et al. Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 184-189, 1996.
- (86) BILODEAU, M. et al. Duloxetine in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled pilot study. **Journal of Attention Disorders**, v. 18, n. 2, p. 169-175, 2014.
- (87) Associação Brasileira do Déficit de Atenção. Disponível em: <<http://abdatdah.net.br/br/sobre-dah/tratamento.html>>. Acesso em: 01 set. 2016.
- (88) HAMED, M. et al. Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind study. **Acta Medica Iranica**, v. 52, n. 9, p. 675-680, 2014.
- (89) KUPERMAN, S. et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults.

- Annals of Clinical Psychiatry**, v. 13, n. 3, set. 2001.
- (90) REIMHERR, F.W. et al. Bupropion SR in adults with adhd: a short-term, placebo-controlled trial. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 1, n. 3, p. 245-251, 2005.
- (91) SIMMLER, L.D.; WANDELER, R.; LIECHTI, M.E. Bupropion, methylphenidate, and 3,4 methylenedioxypyrovalerone antagonize methamphetamine-induced efflux of dopamine according to their potencies as dopamine uptake inhibitors: implications for the treatment of methamphetamine dependence. **BMC Research Notes**, v. 6, n. 220, 2013.
- (92) SEGENREICH D.; MATTOS P. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 3, p. 117-123, 2004.
- (93) ERNST, M. et al. Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: clinical efficacy and safety. **Psychopharmacology Bulletin**, v.32, n.3, 1996.
- (94) RADDATZ, R. et al. CEP-26401 (irdabisant), a potent and selective histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist/inverse agonist with cognition-enhancing and wake-promoting activities. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 340, n. 1, p. 124-133, jan. 2012.
- (95) ESBENSHADE, T.A.; FOX, G.B.; COWART, M.D. Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists: preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. **Molecular Interventions**, v. 6, n. 2, p. 77-88, apr. 2006.
- (96) VOHORA, D.; BHOWMIK, M. Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists/inverse agonists on cognitive and motor processes: relevance to alzheimer's disease, ADHD, schizophrenia, and drug abuse. **Frontiers in Systems Neuroscience**, out. 2012.
- (97) WEISLER, R.H. Randomized clinical study of a histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, v. 20, n. 5, p. 421-134, 2012.
- (98) YOON, E.Y. et al. Clonidine utilization trends for Medicaid children. **Clinical Pediatrics**, v. 51, n. 10, p. 950-955, out. 2012.
- (99) PALUMBO, D.R. et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. **Journal of the American Academy Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 2, p. 180-188, 2008.
- (100) STRANGE, B.C. Once-daily treatment of adhd with guanfacine: patient implications. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 4, n. 3, p. 499-506, 2008.
- (101) TAYLOR, F.B.; RUSSO, J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 223-228, 2001.
- (102) (102) ISHIZUKA, T. et al. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. **Neuroscience Letters**, v. 339, p. 143-146, 2003.
- (103) SWANSON, J.M. Role of executive function in adhd. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, p. 35-39, 2003.
- (104) SCAMMELL, T.E. et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 22, p. 8620-8628, nov. 2000.
- (105) LINDSAY, S.E.; GUDELSKY, G.A.; HEATON PC. Use of modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, p. 1829-1833, out. 2006.
- (106) TURNER, D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 6, n. 4, p. 455-468, 2006.
- (107) FORNAI, F. et al. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 Black mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 45, p. 476-478, 1993.
- (108) MANOR, I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1517-1523, dez. 2012.



- (109) DUMAS, J.A. et al. Nicotinic versus muscarinic blockade alters verbal working memory-related brain activity in older women. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 16, n. 4, p. 272–282, apr. 2008.
- (110) TERRY, A.V.; BUCCAFUSCO, J.J.; PRENDERGAST, M.A. Dose-specific improvements in memory-related task performance by rats and aged monkeys administered the nicotinic-cholinergic antagonist mecamylamine. **Drug Development Research**, v. 47, p. 127-136, 1999.
- (111) POTTER, A.S.; RYAN, K.K.; NEWHOUSE, P.A. Effects of acute ultra-low dose mecamylamine on cognition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd). **Human Psychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 309-317, jun. 2009.
- (112) CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition, 2012.
- (113) GREVET, E.H.; ROHDE, L.A. Diretrizes e algoritmo para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta. Psicofármacos: consulta rápida. **Artmed**, Porto Alegre, p. 375, 2005.

*Enviado: 22/05/2016*

*Revisado: 16/08/2016*

*Aceito: 15/09/2016*