



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

VINÍCIUS GOUVEIA MARTINS DE OLIVEIRA

**PERFIL DE EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA
ATOMOXETINA NO TDAH: UMA *OVERVIEW***

JOÃO PESSOA – PB

OUTUBRO – 2024

VINÍCIUS GOUVEIA MARTINS DE OLIVEIRA

**PERFIL DE EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA
ATOMOXETINA NO TDAH: UMA *OVERVIEW***

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.**

Orientador: WALLERI CHRISTINI TORELLI REIS

JOÃO PESSOA – PB

OUTUBRO – 2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

O48p Oliveira, Vinícius Gouveia Martins de.
Perfil de eficácia, efetividade e segurança da
atomoxetina no TDAH : uma overview / Vinícius Gouveia
Martins de Oliveira. - João Pessoa, 2024.
54 f. : il.

Orientação: Walleri Christini Torelli Reis.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Atomoxetina. 2. TDAH. 3. Revisão integrativa. I.
Reis, Walleri Christini Torelli. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.21

VINÍCIUS GOUVEIA MARTINS DE OLIVEIRA

PERFIL DE EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA ATOMOXETINA NO TDAH: UMA *OVERVIEW*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 30 de outubro de 2024.

Profª. Dra. Walleri Christini Torelli Reis

Universidade Federal da Paraíba- UFPB

Prof. Dr. Thais Teles De Souza

Universidade Federal da Paraíba- UFPB

Me. Camila Gurgel Dantas de Paula

Universidade Federal da Paraíba- UFPB

AGRADECIMENTOS

Embora estes agradecimentos estejam formalmente inseridos neste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), seu verdadeiro destino vai além dele. Eles não se limitam ao projeto acadêmico em si, mas sim a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa caminhada comigo, contribuindo significativamente para o meu crescimento, não apenas acadêmico, mas também pessoal, afetivo e social. Tenho plena consciência de que nenhuma dessas conquistas teria sido possível sem o apoio e a companhia daqueles que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo incentivo nos momentos de incerteza e força nas horas de dificuldade.

*Em primeiro lugar, agradeço profundamente a meus pais, **Marlene e Severino**. Vocês sempre acreditaram em mim de uma forma que nem eu mesmo seria capaz, incentivando-me a seguir em frente e nunca poupando esforços para me apoiar em cada obstáculo que encontrei pelo caminho. Sou imensamente abençoado por tê-los em minha vida e por poder contar com seu amor, suporte e confiança inabalável. Sem o carinho e a dedicação de vocês, este momento jamais seria possível.*

*Agradeço também a meus familiares com quem tenho um vínculo importante na minha história: minha avó **Alice**; minhas tias **Girleene e Girleide**; minhas primas **Marília, Natália e Victória**; minha madrinha **Paula**; e todos demais membros.*

*Agradeço ao meu primeiro ciclo de amizades desde o início desse percurso na UFPB e que se mantém vivo até hoje no “**mundinho carbs**”, sempre de portas abertas: **Amanda, Antônio, Carbono, Christian, Dorinha, Fran, Geraldo, Júlia, Luiz e Thiago**.*

*Um agradecimento especial ao meu primeiro amigo do curso de Farmácia, **Alan**, que, apesar de não ser do mesmo período, nos conhecemos logo no início e desde então construímos uma parceria sólida e uma amizade que prezo imensamente.*

*Também sou profundamente grato aos amigos que o curso de Farmácia me proporcionou. **Annie, Alexya, Douglas e Malu**, vocês foram fundamentais para que eu conseguisse enfrentar muitos desafios ao longo desse percurso. Sem vocês, várias conquistas teriam sido mais difíceis de alcançar.*

*Aos amigos que fiz no **CA e no DCE**, meu muito obrigado por me mostrarem como é fazer política nesta Universidade, sempre com propósito e dedicação.*

*Sou igualmente grato a todos da **Farmácia Escola**, que me acolheram com tanto carinho. Um agradecimento especial às farmacêuticas **Camila, Thamara, Auri e Mazé**, que me inspiraram com sua generosidade e conhecimento.*

*No Laboratório de **Imunofarmacologia**, onde dei meus primeiros passos na iniciação científica, encontrei não só um ambiente de aprendizado, mas de acolhimento. **Allyson, Bruno, Laércia, Matheus, Nayara** e, em especial, a professora **Marcia**, minha gratidão por cada ensinamento e oportunidade de crescimento que vocês me proporcionaram.*

*Gostaria também de expressar meu profundo respeito e gratidão à professora **Bagnólia**, que é sinônimo de competência e uma das minhas maiores referências profissionais. Sua dedicação e exemplo me guiaram ao longo dessa jornada.*

*Agradeço a **Thais**, uma pessoa maravilhosamente sensacional, radiante. Orientadora, que olha com generosidade e mansidão. Sou grato por me mostrar como ser uma pessoa melhor, mas não sem perder minha essência. Sou grato indescritivelmente. Thais foi confidente. Foi suporte. É família. É amor.*

*Agradeço a **Walleri**, que mais do que orientadora, é amiga, é família, é sinônimo de lar e aconchego, um lugar de amor em que não precisamos nos diminuir para caber, que dá sensação de segurança. Sou imensamente grato por tudo o que fez por mim desde que a conheci, me apoiou nos momentos mais difíceis que já passei, esteve ao meu lado para que eu pudesse chorar e mostrou que a vida continua.*

*Aos membros da banca avaliadora, **Thais e Camila**, manifesto minha profunda gratidão por sua generosidade em dedicar tempo e conhecimento à avaliação deste trabalho. O envolvimento de vocês é essencial para a concretização deste projeto.*

Gostaria também de expressar meu reconhecimento à UFPB, pelo apoio institucional que possibilitou a realização desta jornada acadêmica.

Por fim, minha gratidão se estende aos cidadãos brasileiros, cujo esforço coletivo, através do pagamento de impostos, financia as universidades públicas e a pesquisa científica. Reconheço a importância desse apoio para o avanço do conhecimento e me sinto profundamente grato pela oportunidade de contribuir, de alguma forma, para o desenvolvimento de uma sociedade melhor e mais informada.

RESUMO

A atomoxetina é um medicamento indicado para o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), que foi introduzido recentemente para sua comercialização no Brasil e que possui um potencial para o tratamento de indivíduos que possuem essa condição melhorando sua qualidade de vida. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o uso da atomoxetina no tratamento do TDAH para reunir e analisar as evidências sobre sua eficácia/efetividade e segurança. Nesta revisão integrativa, a busca foi realizada em 19 de agosto de 2024, utilizando termos relacionados a revisões sistemáticas e meta-análises sobre atomoxetina e TDAH na base PubMed/MEDLINE. Os resultados foram importados para o software Rayyan, onde os títulos e resumos foram inicialmente triados. Os critérios de inclusão abrangeram revisões sistemáticas sobre a eficácia/efetividade e segurança da atomoxetina em pacientes humanos diagnosticados com TDAH, com foco nos desfechos clínicos. Os resultados foram avaliados de forma descritiva. Um total de 40 artigos foi incluído na análise. A atomoxetina provou ser eficaz no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em várias faixas etárias, destacando-se pelo seu perfil de segurança, especialmente em pacientes com maior risco de abuso de substâncias ou que apresentam comorbidades como ansiedade e transtornos de tique. Além disso, a atomoxetina demonstrou uma eficácia moderada no tratamento do TDAH em indivíduos com transtorno do espectro autista, embora os resultados observados para o controle de sintomas de hiperatividade e impulsividade tenham sido inferiores aos alcançados com o uso de estimulantes. Dessa forma, conclui-se que a atomoxetina demonstrou eficácia e efetividade no tratamento do TDAH em diferentes faixas etárias, com uma maior resposta nos sintomas de desatenção do que nos de hiperatividade e impulsividade, particularmente em adultos, bem como um perfil de segurança superior aos medicamentos psicoestimulantes.

Palavras-chave: atomoxetina; TDAH; revisão integrativa.

ABSTRACT

Atomoxetine is a medication indicated for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Recently introduced to the Brazilian market, it has potential for improving the quality of life of individuals with this condition. The present study aimed to conduct an integrative review on the use of atomoxetine in the treatment of ADHD, gathering and analyzing evidence regarding its efficacy/effectiveness and safety. In this integrative review, a search was conducted on August 19, 2024, using terms related to systematic reviews and meta-analyses on atomoxetine and ADHD in the PubMed/MEDLINE database. The results were imported into Rayyan software, where titles and abstracts were initially screened. Inclusion criteria comprised systematic reviews on the efficacy/effectiveness and safety of atomoxetine in human patients diagnosed with ADHD, focusing on clinical outcomes. The results were evaluated descriptively. A total of 40 articles were included in the analysis. Atomoxetine proved effective in treating ADHD across various age groups, with a notable safety profile, especially in patients at higher risk of substance abuse or those with comorbidities such as anxiety and tic disorders. Additionally, atomoxetine demonstrated moderate efficacy in treating ADHD in individuals with autism spectrum disorder, although symptom control for hyperactivity and impulsivity was inferior to that achieved with stimulant use. Thus, it is concluded that atomoxetine demonstrates efficacy and effectiveness in treating ADHD across different age groups, with a greater response for inattentive symptoms than for hyperactivity and impulsivity symptoms, particularly in adults, and a safety profile superior to that of psychostimulant medications.

Keywords: atomoxetine; ADHD; integrative review

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATX - Atomoxetina

ABC - Aberrant Behavior Checklist

CID-11 - Classificação Internacional de Doenças 11^a Revisão

FDA - Food and Drug Administration

FC - Frequência cardíaca

GXR - Guanfacina

IR-MPH - Metilfenidato de liberação imediata

LE - Labilidade emocional

MPH - Metilfenidato

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

OROS - Sistema de liberação oral prolongada de medicamentos

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

TDAH - Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA - Transtorno do Espectro Autista

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	Revisão integrativa de revisões sistemáticas	12
2.2	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.....	12
2.2.1	Definição e etiologia	12
2.2.2	Perfil epidemiológico	13
2.2.3	Sintomatologia e diagnóstico	14
2.2.4	Tratamento farmacológico.....	16
2.3	Atomoxetina	17
2.3.1	Histórico.....	17
2.3.2	Farmacologia.....	17
2.3.3	Aplicação clínica	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral.....	19
3.2	Objetivos específicos.....	19
4	MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1	Tipo de estudo.....	20
4.2	Estratégia de busca.....	20
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1	Identificação dos estudos e extração de dados.....	22
5.2	Eficácia e Efetividade.....	40
5.2.1	Crianças.....	40
5.2.2	Adultos	41
5.2.3	Transtorno do espectro autista	42
5.2.4	Ansiedade	43
5.2.5	Mulheres e meninas.....	44
5.2.6	Transtorno de tique	45
5.3	Segurança	46
5.3.1	Crianças.....	46
5.3.2	Adultos.....	47
5.3.3	Transtorno do espectro autista	47
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

A atomoxetina, originalmente desenvolvida como um antidepressivo, tem como mecanismo de ação a inibição seletiva da recaptação de noradrenalina e tornou-se o primeiro medicamento não estimulante dessa classe a ser aprovado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Bymaster et al., 2002).

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade é uma condição do neurodesenvolvimento marcada por um padrão contínuo de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, que afeta o funcionamento e o desenvolvimento do indivíduo, tendo um impacto significativo na qualidade de vida (Faraone et al., 2024).

Apesar de a atomoxetina ter sido amplamente utilizada nos Estados Unidos desde 2002, sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil ocorreu apenas em 2024, tornando-se o primeiro fármaco dessa classe a ser disponibilizado no país (Kratochvil *et al.*, 2003). Dada a recente introdução da atomoxetina no mercado brasileiro, é fundamental que os profissionais de saúde adquiram um conhecimento aprofundado sobre seu uso clínico, compreendendo detalhadamente seu perfil de eficácia, efetividade e segurança, para que possam orientar adequadamente o tratamento de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

Diante da recente aprovação da atomoxetina no Brasil, surge uma oportunidade valiosa de entender como esse medicamento pode beneficiar pacientes com TDAH. Por isso, é essencial realizar uma revisão de literatura que aborde sua eficácia, efetividade e segurança. Esse tipo de revisão, ao reunir e analisar informações de estudos anteriores, oferece uma visão clara e abrangente sobre o uso da atomoxetina, ajudando profissionais de saúde a se sentirem mais confiantes em suas decisões clínicas (Whittemore & Knafl, 2005).

As revisões sistemáticas são consideradas a forma mais robusta de evidência científica, pois compilam e analisam dados de múltiplos estudos, fornecendo uma síntese clara e confiável dos resultados (Pollock *et al.*, 2016). Nesse contexto, o levantamento bibliográfico através da realização de uma revisão integrativa de revisões sistemáticas é um passo importante para aprofundar o nosso entendimento sobre a atomoxetina no tratamento do TDAH.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Revisão integrativa de revisões sistemáticas

Uma revisão integrativa é uma abordagem metodológica utilizada para analisar e sintetizar diferentes estudos, tanto empíricos quanto teóricos, sobre um determinado tema ou questão. O objetivo principal desse tipo de revisão é proporcionar uma visão mais completa e aprofundada sobre o assunto, ao combinar e comparar dados de diversas fontes. Isso permite identificar padrões, lacunas de conhecimento, abordagens conflitantes ou complementares, resultando em uma compreensão mais holística do fenômeno ou problema em questão (Whittemore & Knafl, 2005)

Especificamente, a revisão de revisões sistemáticas é realizada quando já existe uma grande quantidade de estudos primários e revisões sistemáticas sobre um tema específico, oferecendo uma síntese geral do conhecimento já consolidado, sem a necessidade de avaliar individualmente cada estudo primário (Pollock *et al.*, 2016).

2.2 Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

2.2.1 Definição e etiologia

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento que se caracteriza por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e desenvolvimento do indivíduo (Faraone *et al.*, 2024). O TDAH é reconhecido internacionalmente e descrito nos principais manuais diagnósticos, como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-11).

O TDAH é classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, o que significa que suas características se manifestam durante o desenvolvimento inicial do cérebro e podem impactar várias áreas funcionais ao longo da vida (Couto *et al.*, 2010). Estudos de neuroimagem mostram que o TDAH está associado a alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais

como o córtex pré-frontal, os gânglios da base e o cerebelo, áreas envolvidas na atenção, no controle inibitório e nas funções executivas (Schweitzer *et al.*, 2000). Além disso, disfunções nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, que regulam neurotransmissores cruciais para essas funções, também são frequentemente relacionadas ao TDAH (Ilipilla e Arnold, 2024).

2.2.2 Perfil epidemiológico

2.2.2.1 Prevalência global

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade é uma condição neuropsiquiátrica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das desordens mais comuns diagnosticadas na infância. A prevalência do TDAH pode variar significativamente entre diferentes regiões e populações, influenciada por fatores como critérios diagnósticos utilizados, métodos de avaliação, e a conscientização sobre o transtorno.

Em 2015 foi conduzida uma meta-análise em que foi calculada uma prevalência global combinada de TDAH de 7,2% entre crianças e adolescentes (Thomas *et al.*, 2015). Entretanto, pode variar dependendo das regiões e dos critérios diagnósticos empregados (Zablotsky *et al.*, 2019). Em adultos, a prevalência é geralmente menor, situando-se entre 2,5% e 3%, aproximadamente, refletindo tanto o subdiagnóstico quanto a tendência de remissão parcial dos sintomas ao longo da vida (Song *et al.*, 2021).

2.2.2.2 Prevalência no Brasil

No Brasil, as estimativas de prevalência do TDAH também variam, mas estudos apontam que aproximadamente 5% das crianças e adolescentes apresentam o transtorno, alinhando-se com as médias globais (Arruda *et al.*, 2015). No entanto, alguns estudos regionais sugerem que a prevalência pode ser ainda maior em determinadas áreas do país, especialmente em grandes centros urbanos onde há maior acesso a serviços de saúde e diagnóstico. A prevalência em adultos brasileiros é estimada em torno de 2% a 4%, semelhante ao observado em outras partes do mundo (Brasil, 2022; Fayyad *et al.*, 2017).

2.2.3 Sintomatologia e diagnóstico

O diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade baseia-se na identificação de um conjunto específico de sintomas, que são divididos em duas categorias principais: desatenção e hiperatividade/impulsividade. A desatenção manifesta-se como dificuldade em manter o foco, organizar tarefas, seguir instruções e evitar distrações. Indivíduos podem parecer esquecidos ou desinteressados em atividades que exigem esforço mental sustentado. A Hiperatividade caracteriza-se por movimentação excessiva, inquietação e dificuldade em permanecer sentado ou quieto em situações apropriadas. E a impulsividade envolve ações precipitadas sem consideração pelas consequências, interrupção de outros durante conversas ou atividades, e dificuldade em esperar a sua vez em diferentes contextos (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

Esses sintomas devem estar presentes por pelo menos seis meses e devem ser mais intensos do que o esperado para o estágio de desenvolvimento do indivíduo. No caso de adultos, o DSM-5 exige a presença de pelo menos cinco desses sintomas para um diagnóstico. Para que o diagnóstico de TDAH seja confirmado, é necessário que alguns desses sintomas estejam presentes antes dos 12 anos de idade. Além disso, os sintomas devem ser observados em mais de um ambiente, como em casa e na escola, e devem causar impacto significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional do indivíduo. É crucial que outros transtornos ou condições médicas sejam excluídos como causas dos sintomas, garantindo que o TDAH seja o diagnóstico mais adequado (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

O diagnóstico de TDAH envolve um processo abrangente que inclui várias etapas e fontes de informação para garantir precisão e evitar erros diagnósticos. A primeira etapa do processo é a entrevista clínica, na qual se coleta uma história clínica completa, abordando o desenvolvimento, comportamento, desempenho acadêmico e histórico médico do indivíduo. Essa entrevista também inclui relatos de terceiros, como pais, professores e cuidadores, que fornecem informações valiosas sobre o comportamento do indivíduo em diferentes contextos. Além disso, a observação direta desse comportamento em ambientes estruturados e não estruturados é essencial para identificar sintomas e padrões comportamentais relevantes (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

Além da entrevista clínica, utilizam-se questionários e escalas de avaliação padronizadas, como o Questionário de *Conners* e a Escala de Avaliação de TDAH de *Vanderbilt*, que são instrumentos validados para quantificar a gravidade e a frequência dos sintomas. Quando apropriado, o próprio indivíduo também pode realizar autoavaliações, oferecendo informações sobre seus sintomas e dificuldades percebidas (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

A avaliação neuropsicológica é outra etapa importante do processo diagnóstico. Esta avaliação envolve testes cognitivos que examinam funções executivas, atenção sustentada, memória de trabalho e outras capacidades cognitivas relevantes (Peterson, Trampush, Maglione, Bolshakova, Brown, *et al.*, 2024). A avaliação neuropsicológica ajuda a identificar áreas específicas de déficit que podem contribuir para dificuldades acadêmicas ou funcionais. Além disso, a avaliação médica e neurológica é necessária para descartar outras condições médicas que possam mimetizar ou contribuir para os sintomas de TDAH. O exame físico, exames laboratoriais ou de neuroimagem podem ser realizados para excluir outras causas potenciais (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

O diagnóstico diferencial é uma etapa crucial para garantir que o TDAH não seja confundido com outros transtornos, como ansiedade, depressão, transtornos de aprendizagem, transtornos do espectro autista ou transtornos de conduta. Também é importante considerar a possibilidade de comorbidades, que são condições coexistentes que podem influenciar a apresentação e o tratamento do TDAH (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

Outro desafio significativo é o risco de superdiagnóstico e subdiagnóstico. Em alguns contextos, pode haver uma tendência a diagnosticar TDAH em indivíduos cujo comportamento é considerado normal para a sua idade ou que pode ser explicado por outras causas (Abdelnour *et al.*, 2022). Isso pode levar a um superdiagnóstico, em que indivíduos recebem o diagnóstico de TDAH sem realmente apresentarem o transtorno. Por outro lado, o subdiagnóstico ocorre quando os sintomas de TDAH passam despercebidos, especialmente em casos em que os sintomas são menos evidentes ou em grupos menos propensos a serem diagnosticados, como meninas ou indivíduos com sintomas predominantemente desatentos, aumentando as chances de resultar em um atraso na intervenção e no tratamento adequados (Caroline *et al.*, 2024; Kazda *et al.*, 2019, Martin, 2024).

Além desses desafios, ocorre ainda a estigmatização relacionada ao transtorno, afetando a autoestima e as relações sociais do indivíduo diagnosticado. O rótulo de "TDAH" pode ser mal compreendido por outros e, em alguns casos, pode levar a uma visão negativa do comportamento do indivíduo, impactando sua vida social e acadêmica. Portanto, é essencial que o diagnóstico seja acompanhado de uma educação adequada para pais, educadores e o próprio indivíduo sobre o que o TDAH realmente implica. Isso ajuda a reduzir o estigma e promove um ambiente de suporte adequado. O diagnóstico precoce e preciso é vital para prevenir complicações, melhorar o planejamento de intervenções e, em última análise, melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com TDAH (American Psychiatric Association, 2014; Organização Mundial Da Saúde, 2023).

O diagnóstico precoce e a intervenção oportuna no TDAH são fundamentais para prevenir complicações e promover o desenvolvimento saudável do indivíduo (Athanasiadou *et al.*, 2020). Reconhecer e tratar o TDAH em seus estágios iniciais pode evitar dificuldades acadêmicas, problemas de comportamento e desafios sociais que frequentemente surgem quando o transtorno não é abordado adequadamente (Wigal *et al.*, 2020).

2.2.4 Tratamento farmacológico

2.2.4.1 Fármacos psicoestimulantes

O tratamento farmacológico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade segue diretrizes e protocolos clínicos baseados em evidências para garantir a eficácia e a segurança das intervenções. As diretrizes clínicas geralmente classificam os medicamentos em duas categorias: de primeira linha e de segunda linha, com base em sua eficácia, segurança, e perfil de efeitos colaterais. No Brasil, as recomendações seguem padrões internacionais, como os estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), e as orientações do Ministério da Saúde (Brasil, 2022).

Os medicamentos de primeira linha são psicoestimulantes, amplamente reconhecidos como o tratamento mais eficaz para o TDAH. Eles demonstram uma melhora significativa nos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, e são considerados o tratamento de escolha em pacientes sem contraindicações para o uso desses fármacos (Alotaibi *et al.*, 2023).

2.2.4.2 *Fármacos não-estimulantes*

Além dos psicoestimulantes, também são utilizados medicamentos não-estimulantes, como a atomoxetina, que é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, e a guanfacina, que atua como agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos, geralmente indicados para pacientes que não respondem bem aos psicoestimulantes ou que apresentam efeitos colaterais significativos com seu uso (Newcorn *et al.*, 2022; Pozzi *et al.*, 2020).

2.3 **Atomoxetina**

2.3.1 *Histórico*

A atomoxetina, inicialmente desenvolvida como um antidepressivo, foi o primeiro medicamento não estimulante aprovado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Apesar de ter sido concebida para tratar a depressão, estudos subsequentes demonstraram sua eficácia no controle dos sintomas do TDAH, o que levou à sua reposição terapêutica. Nos Estados Unidos, a atomoxetina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2002, entretanto, no Brasil, sua comercialização começou apenas em 2024 (Kratochvil *et al.* 2003).

2.3.2 *Farmacologia*

A atomoxetina é rapidamente absorvida, podendo ser administrada na presença ou ausência de alimento, e é metabolizada pelo fígado, principalmente através da enzima CYP2D6, possuindo uma meia vida de aproximadamente 5 horas e que resulta em variações na resposta ao medicamento de acordo com o perfil genético do paciente (Kratochvil *et al.*, 2003). A atomoxetina tem como mecanismo de ação a inibição seletiva da recaptação de noradrenalina. Seu efeito terapêutico pode demorar algumas semanas para se manifestar, sendo de ação mais lenta em comparação aos estimulantes (Bymaster *et al.*, 2002).

2.3.3 *Aplicação clínica*

A atomoxetina é eficaz na redução dos sintomas centrais do TDAH, como desatenção e hiperatividade, embora tenha ação mais lenta que os estimulantes. Seus principais efeitos colaterais incluem sonolência, náuseas e alterações no apetite, geralmente sendo bem tolerada em longo prazo (Wolraich *et al.*, 2019). Revisões sistemáticas e meta-análises confirmam a eficácia e segurança da atomoxetina para o TDAH em diferentes faixas etárias, reforçando seu papel como uma importante alternativa terapêutica. A atomoxetina é frequentemente comparada com os estimulantes em termos de eficácia, perfil de efeitos colaterais, custo-benefício e impacto em comorbidades como ansiedade e depressão. Além disso, representa uma alternativa aos estimulantes para indivíduos a partir dos 6 anos de idade, com problema de abuso de substâncias, ou efeitos adversos graves devido ao uso de estimulantes (Pollock *et al.*, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar e sintetizar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas sobre a eficácia, a efetividade da atomoxetina e a segurança dos pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia e efetividade da atomoxetina em diferentes faixas etárias de pacientes com TDAH, considerando resultados de revisões sistemáticas.
- Comparar a atomoxetina com outras opções terapêuticas, como estimulantes, quanto à eficácia e efetividade e segurança, com base em revisões publicadas.
- Explorar as variações nos desfechos terapêuticos em função de fatores individuais (como comorbidades), conforme relatado nas revisões.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de revisões sistemáticas, cujo objetivo é sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e efetividade da atomoxetina e a segurança no tratamento de pacientes com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.

4.2 Estratégia de busca

Na presente revisão integrativa, a estratégia de busca foi conduzida em 19 de Agosto de 2024, utilizando os termos: (systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR systematic review[tiab] OR meta analysis[tiab] OR systematic review[MeSH Terms] OR meta-analysis[MeSH Terms]) AND (Atomoxetine Hydrochloride[mh] OR Atomoxetine[tiab]) AND (“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[mh] OR “Attention Deficit Disorder”[tiab]) com a base de dados PubMed/Medline selecionada como fonte principal de pesquisa. Os resultados da busca foram posteriormente importados para o software Rayyan, uma plataforma especializada na triagem de estudos. Inicialmente, os títulos e resumos dos registros foram analisados para identificar aqueles que deveriam ser lidos na íntegra. Com base na leitura completa, determinou-se quais estudos seriam incluídos na análise final. Não foi estabelecido limite de tempo ou restrição de idioma nos estudos.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos classificados como revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, (2) estudos realizados em humanos diagnosticados com TDAH, (3) revisões que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança da atomoxetina como intervenção terapêutica, (4) artigos que apresentaram desfechos relacionados à melhora clínica dos sintomas de TDAH e/ou à segurança do paciente.

Os critérios de exclusão compreenderam: (1) artigos que não fossem revisões sistemáticas ou meta-análises (como revisões narrativas, estudos primários ou relatos de caso), (2) estudos realizados em populações não humanas ou em indivíduos sem diagnóstico de TDAH, (3) publicações que não relataram desfechos relacionados à eficácia ou à tolerabilidade do medicamento.

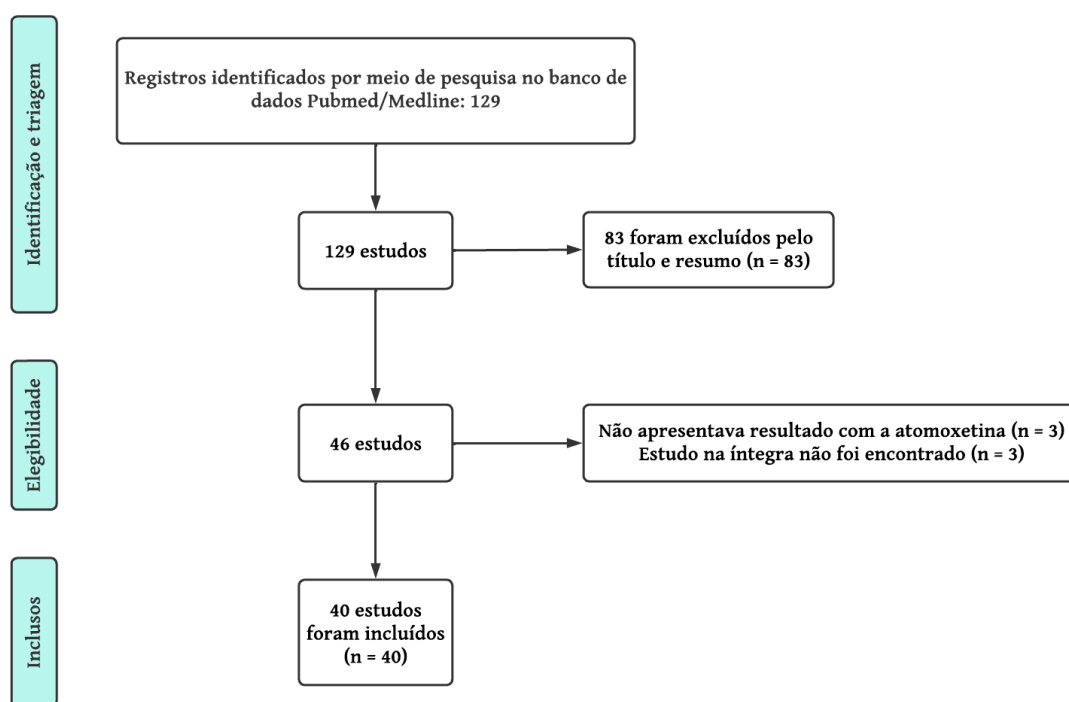
A coleta de dados foi realizada em Excel, contemplando as seguintes características dos estudos: tipo de estudos, faixa etária dos participantes, comorbidades presentes, número de estudos, número total de pacientes, países onde os estudos foram realizados e medicamentos envolvidos. Adicionalmente, foram coletados os principais resultados descritos nos estudos. A análise dos dados foi realizada de maneira descritiva e qualitativa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Identificação dos estudos e extração de dados

Na busca realizada na base de dados Pubmed/Medline, foram inicialmente encontrados 129 registros para leitura de título e resumo (Figura 1). Após a triagem, 46 estudos foram selecionados para avaliação mais aprofundada. Dos 46 estudos selecionados para leitura na íntegra, seis foram excluídos da revisão por não atenderem aos critérios estabelecidos. Três desses artigos foram excluídos porque, após análise detalhada, constatou-se que não apresentavam dados específicos sobre a atomoxetina, foco principal da revisão. Além disso, outros três estudos foram eliminados porque o texto completo não pôde ser acessado, mesmo após tentativas de contato com os autores. Essas exclusões seguiram os critérios rigorosos de inclusão da revisão, garantindo que apenas estudos relevantes e acessíveis fossem considerados na análise final. Assim, um total de 40 artigos foram incluídos na presente revisão, totalizando 1186 estudos e, aproximadamente, 187294 participantes, pois alguns artigos não apresentaram o número de participantes.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudos da revisão integrativa



Fonte: Autor, 2024

Os dados referentes às características dos estudos estão apresentados na tabela 1. Além disso, foram registrados os principais resultados na tabela 2.

Os locais em que os estudos foram conduzidos incluem o Reino Unido, Espanha, Estados Unidos da América, Brasil, Canadá, Noruega, Irã, Sri Lanka, Austrália, Países Baixos, Catar, Itália, Singapura, China, Índia e Japão, além da Hungria.

Foram identificados 21 estudos que se concentraram exclusivamente em crianças e adolescentes ou apresentaram resultados detalhados, permitindo a distinção dos desfechos por faixa etária. Desses, 15 tinham caráter intervencional, 4 eram observacionais e, em 2 deles, o tipo de estudo não foi especificado. Onze desses estudos incluíram meta-análises, o que reforça a robustez da análise estatística e a integração dos dados sobre essa população. Para adultos, foram identificados 10 estudos com foco exclusivo ou com resultados suficientemente detalhados para separar os desfechos por idade. Entre eles, 8 eram intervencionais, 1 era observacional e, em 1, o tipo de estudo não foi descrito. Da mesma forma, 8 dos estudos em adultos também incluíram meta-análises, aumentando a confiança na análise estatística dos resultados para essa faixa etária. Além disso, o presente trabalho tem como limitação se tratar de um estudo secundário, em que não foi observado o padrão de qualidade de cada estudo incluído.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos na revisão integrativa de revisões sistemáticas abordando eficácia, efetividade e segurança da atomoxetina em pacientes com TDAH.

Autor	Tipo de estudos na revisão	Faixa etária	Condição de saúde	Nº de estudos	Nº de pacientes	Países de realização	Medicamentos envolvidos
Bushe & Savill, 2014	Intervencionais	Criança e adolescente	TDAH	106	não informado	Reino Unido	Atomoxetina e metilfenidato (MPH).
Castells <i>et al.</i> , 2021	Intervencionais e com meta-análise	geral	TDAH	87	18924	Espanha	Metilfenidato (MPH) Derivados de anfetamina Atomoxetina Guanfacina Clonidina
Catalá-López <i>et al.</i> , 2013	Observacionais	Criança e adolescente	TDAH	9	não foi indicado	Espanha	Atomoxetina e metilfenidato (MPH).
Catalá-López <i>et al.</i> , 2017	Intervencionais e com <i>network</i> meta-análise	geral	TDAH	190	26114	Espanha	metilfenidato, anfetamina, atomoxetina, guanfacina, clinidina, bupropiona, desipramina, venlafaxina, reboxetina, tioridazina, modafinila, carbamazepina

Chan <i>et al.</i> , 2016	Intervencionais e com meta-análise	criança e adolescente	TDAH	16	2668	Estados Unidos da América	Metilfenidato de liberação prolongada, anfetaminas (sais mistos de anfetamina, lisdexanfetamina), atomoxetina, guanfacina de liberação prolongada
de Oliveira <i>et al.</i> , 2019	Intervencionais e com meta-análise pareada e de rede	adultos	TDAH	10	3006	Brasil	Atomoxetina, sais de anfetamina de liberação prolongada, metilfenidato OROS e bupropiona
Coghill, 2010	Intervencionais	geral	TDAH	25	9057	Reino Unido	Atomoxetina, metilfenidato e anfetaminas
Cortese <i>et al.</i> , 2018	Intervencionais e com <i>network</i> meta-análise	*eficácia 10068 crianças 8131 adultos *tolerabilidade 11018 crianças 5362 adultos	TDAH	133	eficácia 10068 crianças 8131 adultos tolerabilidade 11018 crianças 5362 adultos	Reino Unido	anfetaminas (incluindo lisdexanfetamina), atomoxetina, bupropiona, clonidina, guanfacina, metilfenidato e modafinil
Cunill <i>et al.</i> , 2013	Intervencionais e com meta-análise	adultos	TDAH	12	3375	Espanha	atomoxetina

Elliott <i>et al.</i> , 2020	Intervencionais	adulto	TDAH	81	12423	Canadá	atomoxetina, bupropiona de liberação sustentada, metilfenidato
Fredriksen <i>et al.</i> , 2013	Observacionais	adultos	TDAH	15	2667 aproximadamente (um dos estudos não informou o número de participantes)	Noruega	Metilfenidato, anfetaminas (incluindo lisdexanfetamina e sais de anfetamina) e atomoxetina
Ghanizadeh, 2013	Intervencionais	Criança e adolescente	TDAH e transtorno do espectro autista ou transtornos generalizados do desenvolvimento	6	90	Iran	atomoxetina
Gobbo & Louzã, 2014	Intervencionais	geral	TDAH	15	338	Brasil	Metilfenidato de liberação imediata, metilfenidato de liberação osmótica, sistema transdérmico de metilfenidato, sais mistos de anfetamina de liberação prolongada, atomoxetina, lisdexanfetamina

Hanwella <i>et al.</i> , 2011	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TDAH	9	2762	Sri Lanka	Metilfenidato (OROS e de liberação imediata) e atomoxetina
Hazell <i>et al.</i> , 2011	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TDAH	7	1368	Austrália	Atomoxetina Metilfenidato
Hennissen <i>et al.</i> , 2017	Intervencionais e Observacionais com meta-análise	Adultos	TDAH	18	5837	Países baixos	metilfenidato, anfetamina, atomoxetina, lindexfetamina
Isfandnia <i>et al.</i> , 2024	Intervencionais e com meta-análise	geral	TDAH	28	2653	Reino Unido	Metilfenidato e atomoxetina.
Joshi <i>et al.</i> , 2021	Observacionais	Criança e adolescente	TEA	9	430	Estados Unidos da América	metilfenidato, atomoxetina e guanfacina
Khodoruth <i>et al.</i> , 2022	Intervencionais e com meta-análise	criança e adolescente	Ansiedade	4	305	Qatar	atomoxetina

King <i>et al.</i> , 2006	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TDAH	65	não foi indicado	Reino Unido	Metilfenidato (liberação imediata e liberação prolongada)Dexanfetamina Atomoxetina
Kok <i>et al.</i> , 2020	Observacionais	Geral (meninas e mulheres)	TDAH	21	não informado	Países Baixos	Metilfenidato Dextroanfetamina Sais mistos de anfetamina Atomoxetina Guanfacina e Clonidina
Lenzi <i>et al.</i> , 2018	Intervencionais e com meta-análise	Adultos	disfunção emocional	21	4710	Itália	Metilfenidato, lisdexanfetamina, atomoxetina
Liang <i>et al.</i> , 2018	Não descrito	geral	TDAH	22	46107	Singapura	metilfenidato e atomoxetina
Lv <i>et al.</i> , 2012	Não descrito	Criança e adolescente	TDAH	8	468	China	Metilfenidato de liberação imediata (IR-MPH), metilfenidato de liberação controlada (OROS-MPH) e atomoxetina

Martins <i>et al.</i> , 2024	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TEA	22	Aproximadamente 1268* (dados conflituosos, havia apenas 20 estudos na tabela)	Brasil	Metilfenidato (MPH), atomoxetina, guanfacina, clonidina, modafinil, bupropiona.
Moukhtarian <i>et al.</i> , 2017	Intervencionais e com meta-análise	adultos	Labilidade emocional	9	2036	Reino Unido	metilfenidato, Dexanfetamina/lisdexanfetamina e atomoxetina
Osland <i>et al.</i> , 2018	Intervencionais	criança e adolescente	Transtorno de tique nervoso	1	148	Estados Unidos da América	Metilfenidato, clonidina, guanfacina, desipramina, atomoxetina, dexanfetamina e deprenil
Patra <i>et al.</i> , 2019	Intervencionais e com meta-análise	criança e adolescente	TEA	3	241	índia	atomoxetina
Pereira-Sanchez <i>et al.</i> , 2021	Não descrito	geral	TDAH	9	196	Estados Unidos da América	metilfenidato, anfetaminas e atomoxetina

Peterson <i>et al.</i> , 2008	Observacionais com meta-análise de comparação indireta	Adultos	TDAH	22	2203	Estados Unidos da América	mistura de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato e modafinil.
Prasad <i>et al.</i> , 2013	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TDAH	43	2110	Reino Unido	Metilfenidato Dexanfetamina Sais mistos de anfetamina Atomoxetina
Pringsheim <i>et al.</i> , 2015	Intervencionais	criança e adolescente	Comportamento de oposição com TDAH	15	1907	Canadá	metilfenidato, anfetamina, atomoxetina, clonidina e guanfacina
Ravishankar <i>et al.</i> , 2016	Intervencionais e com meta-análise	adultos	TDAH	13	1824	índia	Atomoxetina
Reichow <i>et al.</i> , 2013	Intervencionais e com meta-análise	criança e adolescente	Transtornos Invasivos do Desenvolvimento	2	113	Estados Unidos da América	atomoxetina
Rocha <i>et al.</i> , 2023	Observacionais	criança e adolescente	TDAH	11	2010	Brasil	metilfenidato, atomoxetina, guanfacina, dasotralina, L-teanina, lindexfetamina

Sibley <i>et al.</i> , 2014	Observacionais	Criança e adolescente	TDAH	17	1908 para o tratamento farmacológico; 236 para o psicossocial; 142 para o cognitivo	Estados Unidos da América	metilfenidato, mistura de sais de anfetamina, atomoxetina e guanfacina
Terao <i>et al.</i> , 2024	Intervencionais e com meta-análise	Criança e adolescente	TDAH	12	2250	Japão	Atomoxetina
Treuer <i>et al.</i> , 2013	Observacionais	geral	TDAH	16	23918	Hungria	metilfenidato, atomoxetina, anfetamina e dextroanfetamina
Tsujii <i>et al.</i> , 2021	Não descrito	Criança e adolescente	TDAH	69	7261	Japão	Anfetaminas, metilfenidato, atomoxetina (ATX) e guanfacina de liberação prolongada (GXR)
Villas-Boas <i>et al.</i> , 2019	Intervencionais	geral	TDAH	5	442	brasil	Atomoxetina, desipramina, metilfenidato, fluvoxamina.

Fonte: Autor, 2024

Quadro 2: resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa de revisões sistemáticas abordando eficácia e segurança da atomoxetina em pacientes com TDAH.

Autor	Principais resultados
Bushe & Savill, 2014	A atomoxetina teve início de ação em 4 semanas e atingiu eficácia total em torno de 12 semanas. A atomoxetina mostrou eficácia semelhante ao metilfenidato (MPH) na redução dos principais sintomas de TDAH. Os eventos cardiovasculares e relacionados ao suicídio foram comparáveis entre atomoxetina e MPH.
Castells <i>et al.</i> , 2021	O tratamento farmacológico demonstrou ser altamente eficaz na redução da gravidade dos sintomas do TDAH. A meta-análise investigou se a duração do tratamento influenciava a eficácia dos medicamentos. Os resultados mostraram que a eficácia permaneceu estável ao longo do tempo. Pacientes com sintomas mais graves no início do tratamento tiveram uma maior resposta aos medicamentos. Não houve diferenças significativas na eficácia entre os diferentes medicamentos, incluindo metilfenidato, derivados de anfetamina, atomoxetina, guanfacina e clonidina. A análise também discutiu que não foi observada tolerância ou sensibilização significativas nos estudos analisados
Catalá-López <i>et al.</i> , 2013	Tanto metilfenidato quanto atomoxetina foram considerados alternativas custo-efetivas em comparação ao placebo ou ausência de tratamento, com razões de custo-efetividade incremental variáveis. Contudo, os resultados das comparações diretas entre metilfenidato e atomoxetina foram contraditórios
Catalá-López <i>et al.</i> , 2017	Metilfenidato, anfetamina, atomoxetina, guanfacina, clonidina e modafinil pareceram significativamente mais eficazes do que placebo e o metilfenidato e anfetamina pareceram mais eficazes do que atomoxetina e guanfacina. Metilfenidato e clonidina pareceram mais bem aceitos do que atomoxetina. Evidências de qualidade muito baixa sugerem que estimulantes, não estimulantes e a combinação de estimulantes e não estimulantes foram bem tolerados em comparação ao placebo. Regimes contendo estimulantes, não estimulantes ou ambos, e outras drogas não licenciadas causaram insônia. Evidências de baixa qualidade ou insuficientes foram encontradas para intervenções como treinamento cognitivo, neurofeedback, antidepressivos, antipsicóticos e terapias complementares como dieta, ácidos graxos e fitoterápicos.

Chan <i>et al.</i> , 2016	Metilfenidato e anfetaminas de liberação prolongada mostraram maior eficácia em reduzir sintomas de TDAH do que a atomoxetina e agonistas adrenérgicos $\alpha 2$. A atomoxetina foi eficaz, mas menos potente em comparação com estimulantes, com uma redução significativa nos sintomas de TDAH. Intervenções psicossociais tiveram efeitos pequenos a moderados em sintomas e habilidades organizacionais, mas resultados inconsistentes para sintomas emocionais e comportamentais coocorrentes.
de Oliveira <i>et al.</i> , 2019	A atomoxetina apresentou uma maior associação com eventos adversos como insônia, diminuição do apetite, sonolência e redução da libido quando comparada ao placebo. Os psicoestimulantes saís mistos de anfetamina têm as maiores probabilidades de provocar os eventos de diminuição do apetite, insônia e anorexia, e a opção mais segura sugerida foi atomoxetina para casos de perda de apetite, e bupropiona para anorexia e insônia. Os saís de anfetamina de liberação prolongada apresentaram maior probabilidade de provocar diminuição do apetite e insônia. O placebo apresentou menos eventos adversos do que os medicamentos ativos.
Coghill, 2010	Atomoxetina mostrou melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, comparável aos resultados de medicamentos como o metilfenidato e anfetaminas. Contudo, observou-se que as melhoras nos domínios escolares foram maiores com o uso de anfetaminas em relação à atomoxetina.
Cortese <i>et al.</i> , 2018	Com relação aos principais sintomas de TDAH, todos os medicamentos foram superiores ao placebo em crianças e adolescentes. Em adultos, anfetaminas, metilfenidato, bupropiona e atomoxetina foram superiores ao placebo, mas modafinil não foi superior ao placebo. Em crianças e adolescentes, metilfenidato foi superior a atomoxetina. Em adultos, metilfenidato, atomoxetina e bupropiona foram superiores a modafinil. O peso foi diminuído em crianças e adolescentes com uso da atomoxetina. A pressão arterial sistólica foi aumentada com o uso da atomoxetina em crianças e adolescentes e a pressão arterial diastólica aumentou significativamente, em comparação com placebo, em crianças. e em adultos.
Cunill <i>et al.</i> , 2013	A taxa de descontinuação foi maior com atomoxetina do que com placebo. Atomoxetina mostrou uma eficácia modesta na redução dos sintomas de TDAH. A taxa de descontinuação induzida por eventos adversos foi maior com atomoxetina. A atomoxetina apresenta uma baixa relação risco-benefício no tratamento de adultos com TDAH.

Elliott <i>et al.</i> , 2020	O uso de bupropiona de liberação sustentada resultou em significativamente menor resposta em comparação com atomoxetina em dose padrão. Metilfenidato de liberação sustentada em dose alta e padrão também resultou em significativamente menor resposta em comparação com atomoxetina em dose padrão. Atomoxetina, metilfenidato de liberação sustentada e metilfenidato foram significativamente melhores do que placebo na melhora da resposta clínica por avaliação contínua, sem diferença significativa no número de respondedores. A meta-análise pareado mostrou que atomoxetina foi associada a uma pequena resposta de melhora favorável na qualidade de vida quando comparada ao placebo.
Fredriksen <i>et al.</i> , 2013	O tratamento com estimulantes (metilfenidato e anfetamina) e atomoxetina foi eficaz no longo prazo para reduzir os sintomas de TDAH em adultos. Os medicamentos foram bem tolerados,
Ghanizadeh, 2013	A resposta apresentou uma redução na subescala <i>Aberrant Behavior Checklist (ABC)–Hyperactivity</i> em comparação com placebo. Houve redução significativa na pontuação da subescala de hiperatividade/impulsividade. Um quinto da amostra apresentou um aumento na frequência cardíaca e a perda de peso foi mais comum no grupo atomoxetina. Um único estudo que relatou que crianças com autismo não se beneficiaram da atomoxetina para tratar seus sintomas de TDAH.
Gobbo & Louzã, 2014	A atomoxetina apresentou resultados conflitantes em relação ao desempenho de direção. Alguns estudos relataram melhora, enquanto outros não encontraram diferenças significativas quando comparada ao placebo. Em comparação com o metilfenidato de liberação osmótica e lisdexanfetamina, a atomoxetina teve resultados menos consistentes. Em adolescentes e adultos jovens, os estimulantes melhoraram significativamente o desempenho de direção, enquanto os resultados para atomoxetina foram variáveis.
Hanwella <i>et al.</i> , 2011	O metilfenidato de liberação prolongada foi mais eficaz do que a atomoxetina. Não houve diferença significativa na eficácia entre o metilfenidato de liberação imediata e a atomoxetina. Ambos os medicamentos apresentaram aceitabilidade semelhante, medida pela taxa de descontinuação
Hazell <i>et al.</i> , 2011	Tanto a atomoxetina quanto o metilfenidato mostraram eficácia semelhante na redução dos sintomas principais do TDAH após 6 semanas de tratamento não houve inferioridade da atomoxetina em relação ao metilfenidato.

Hennissen <i>et al.</i> , 2017	Quando os efeitos foram reunidos para todos os medicamentos, houve um aumento estatisticamente significativo na PAD associada à medicação para TDAH. Pressão arterial sistólica: cada um teve efeitos pré-pós estatisticamente significativos. Em todos os medicamentos juntos, houve um efeito pré-pós significativo, sem diferenças entre os três medicamentos ao comparar dois medicamentos. Os efeitos pré-pós reunidos em todos os três medicamentos foram pequenos, mas estatisticamente significativos na frequência cardíaca.
Isfandnia <i>et al.</i> , 2024	A atomoxetina apresentou um tamanho de efeito mais baixo para o tempo de reação, com melhorias mais sutis em comparação com o metilfenidato. O metilfenidato mostrou um efeito significativo sobre a atenção, embora com maior heterogeneidade nos resultados. A atomoxetina teve um efeito moderado na inibição, semelhante ao metilfenidato, mas os estudos apresentaram alta variabilidade e menor número de participantes. Não houve evidência significativa de melhora da memória de trabalho com a atomoxetina. O estudo identificou que os efeitos dos medicamentos foram mais robustos em crianças do que em adultos.
Joshi <i>et al.</i> , 2021	A taxa de descontinuação foi maior com atomoxetina do que com placebo. Atomoxetina mostrou uma eficácia modesta na redução dos sintomas de TDAH. A taxa de descontinuação causada por eventos adversos foi maior com atomoxetina.
Khodoruth <i>et al.</i> , 2022	Comparado com placebo, a atomoxetina teve uma melhora nos sintomas de ansiedade no subgrupo de TDAH e ansiedade. Os escores de ansiedade foram significativamente menores no grupo da atomoxetina nas semanas 4, 6 e 8, quando comparados com o placebo. A terapia combinada de fluoxetina e atomoxetina não apresentou uma melhora significativa em comparação com a monoterapia com atomoxetina. A atomoxetina foi mais eficaz na redução dos sintomas de ansiedade do que nos sintomas do TDAH.
King <i>et al.</i> , 2006	O Metilfenidato foi eficaz na redução dos sintomas principais do TDAH e na melhora da qualidade de vida. A Dexanfetamina demonstrou ser eficaz na redução dos sintomas principais e na melhoria da qualidade de vida das crianças com TDAH. A atomoxetina foi consistentemente superior ao placebo na redução dos sintomas de hiperatividade e na melhoria da Clinical Global Impression.

Kok <i>et al.</i> , 2020	Meninas e mulheres com TDAH recebem significativamente menos prescrições de medicamentos do que meninos e homens. No entanto, essa diferença diminui na idade adulta. As meninas tendem a apresentar menos eficácia com estimulantes, como o metilfenidato, especialmente em tarefas acadêmicas e de atenção em comparação com meninos. Meninas que usam atomoxetina demonstraram maior melhoria em disfunções emocionais e sociais em comparação com meninos. A resposta de meninas ao metilfenidato mostra um declínio mais rápido nos efeitos.
Lenzi <i>et al.</i> , 2018	A atomoxetina mostrou um tamanho de efeito pequeno a moderado na redução da desregulação emocional, sendo menos eficaz em comparação com o metilfenidato e lisdexanfetamina.
Liang <i>et al.</i> , 2018	Pacientes tratados com metilfenidato, tanto crianças/adolescentes quanto adultos, apresentaram aumentos significativos na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial sistólica (PAS) após o tratamento, em comparação com o placebo, mas sem diferença entre os grupos. Não houve aumento significativo no número de eventos cardíacos adversos em pacientes tratados com metilfenidato em comparação com o placebo.
Lv <i>et al.</i> , 2012	O metilfenidato de liberação controlada mostrou-se superior ao Metilfenidato de liberação imediata (IR-MPH) na melhora das relações interpessoais, escores CGI-I e satisfação materna, mas não houve diferença significativa na eficácia entre a atomoxetina e IR-MPH. Todos os três medicamentos foram considerados seguros e bem tolerados, com efeitos adversos leves
Martins <i>et al.</i> , 2024	Metilfenidato demonstrou ser eficaz na melhora de sintomas de hiperatividade, desatenção e irritabilidade em indivíduos com TEA e sintomas de TDAH. A meta-análise revelou que o MPH teve mudanças significativas nesses sintomas em comparação com o placebo. Efeitos adversos. O metilfenidato apresentou uma alta taxa de abandono. Atomoxetina teve efeito positivo moderado no controle de sintomas de hiperatividade e desatenção, mas não influenciou significativamente outros sintomas como estereotípias e irritabilidade. Atomoxetina não influenciou significativamente a taxa de abandono por efeitos adversos.

Moukhtarian <i>et al.</i> , 2017	O metilfenidato, lisdexanfetamina e atomoxetina tiveram um efeito moderado na redução da Labilidade emocional (LE) em adultos com TDAH. Os estimulantes e a atomoxetina apresentaram um efeito mais forte nos sintomas centrais de TDAH, como desatenção e hiperatividade-impulsividade. A análise de subgrupo indicou que os estimulantes, quando medidos pela escala WRAADDs-EDS, tiveram um efeito maior na redução da LE em comparação com a atomoxetina.
Osland <i>et al.</i> , 2018	Todos os medicamentos, exceto o deprenil, mostraram melhora nos sintomas de TDAH. A atomoxetina foi eficaz para reduzir os sintomas de TDAH em crianças com tiques, mostrando uma redução significativa nos escores da Escala de Avaliação de Sintomas de TDAH e mantendo a não inferioridade em relação ao placebo, sem piorar os tiques. A maioria dos medicamentos analisados, como metilfenidato, clonidina, desipramina e guanfacina, resultou em uma melhora significativa na gravidade dos tiques. Os participantes que receberam atomoxetina também tiveram um aumento significativo na frequência cardíaca. A eletrocardiografia revelou uma diminuição no intervalo QT no grupo atomoxetina versus um ligeiro aumento no grupo placebo.
Patra <i>et al.</i> , 2019	Melhoria geral dos sintomas de TDAH, com efeito benéfico da atomoxetina em comparação ao placebo, mas com baixa qualidade de evidência. Todos os ensaios relataram taxas significativamente maiores de efeitos adversos não sérios, como náusea/vômito, dor de estômago, diminuição do apetite e diminuição do sono no grupo da atomoxetina.
Pereira-Sanchez <i>et al.</i> , 2021	Estudos indicaram que o metilfenidato pode aumentar a conectividade funcional em certas áreas do cérebro, como o giro pós-central e o giro lingual, que estão envolvidos em processos sensoriais e motores. No entanto, outro estudo relatou uma redução na conectividade nessas mesmas áreas. Atomoxetina apresentou efeitos contrastantes em comparação com o metilfenidato, diminuindo a conectividade funcional em áreas como o giro pré-central e o pós-central. As anfetaminas também mostraram potenciais efeitos de modulação nas redes cerebrais. Muitos dos estudos observaram alterações em redes cerebrais importantes para o controle da atenção, como a Rede de Modo Padrão.
Peterson <i>et al.</i> , 2008	Os grupos de estimulantes de ação mais curta e de ação mais longa e atomoxetina apresentaram risco significativamente maior de perda de apetite em relação aos respectivos grupos placebo. Metilfenidato de liberação imediata também foi eficaz em pacientes com transtornos de abuso de substâncias, sem agravar o uso de substâncias.

Prasad <i>et al.</i> , 2013	A revisão sistemática e meta-análise mostrou que os medicamentos metilfenidato e anfetaminas melhoraram significativamente o comportamento em sala de aula e o desempenho acadêmico de crianças com TDAH, com aumento no tempo focado em tarefas e a quantidade de trabalho escolar completado. A atomoxetina não apresentou resultados significativos em termos de melhora do comportamento ou do desempenho acadêmico, sendo menos eficaz do que os estimulantes. Porém os resultados são conflitantes, com estudo que identificou melhorias na área de leitura e matemática, mas sem resultados significativos nas demais áreas.
Pringsheim <i>et al.</i> , 2015	Os psicostimulantes têm um efeito moderado a grande no comportamento opositor e problemas de conduta. A atomoxetina mostrou um pequeno efeito nos comportamentos opositores, sendo menos eficaz que os psicostimulantes.
Ravishankar <i>et al.</i> , 2016	A atomoxetina foi mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas gerais do TDAH foi significativamente mais eficaz no tratamento da desatenção do que da hiperatividade/impulsividade.
Reichow <i>et al.</i> , 2013	Atomoxetina apresentou melhorias significativas nos sintomas de TDAH, mas pouca ou nenhuma diferença para as medidas de comportamentos estereotipados, hiperatividade ou irritabilidade. O estudo relatou taxas significativamente maiores de náusea, diminuição do apetite e despertar matinal precoce no grupo atomoxetina em comparação ao placebo.
Rocha <i>et al.</i> , 2023	Atomoxetina (ATX) teve efeito não significativo às variáveis relacionadas ao sono. Em comparação entre metilfenidato (MPH) e atomoxetina no mesmo estudo, MPH foi associado a uma latência de início de sono mais longa em comparação com ATX e uma duração de sono ligeiramente maior no fim de semana.
Sibley <i>et al.</i> , 2014	Metilfenidato de liberação controlada (OROS) mostrou-se eficaz na redução de conflitos familiares e sintomas de TDAH comparado ao placebo. Anfetaminas (mistura de sais de anfetamina e Lisdexanfetamina) apresentaram redução significativa dos sintomas de TDAH. Atomoxetina teve resultados mais modestos comparados aos estimulantes, com uma resposta mais lenta e um efeito menor. A terapia comportamental, incluindo programas intensivos de verão e intervenções escolares, mostrou-se eficaz para melhorar a funcionalidade diária e aspectos acadêmicos dos adolescentes, embora os efeitos sobre os sintomas de TDAH sejam menores do que os medicamentos. O treinamento cognitivo e não demonstraram impactos significativos na redução dos sintomas de TDAH ou melhora no funcionamento geral dos adolescentes.

Terao <i>et al.</i> , 2024	Os resultados da meta-análise sobre a resposta à dose de atomoxetina para o tratamento de crianças com TDAH indicaram que a eficácia da atomoxetina aumenta até a dose de 1,4 mg/kg, dose que atinge um platô. As análises revelaram diferenças significativas entre o placebo e doses a partir de 0,5 mg/kg, com efeitos mais pronunciados entre 1,2 e 1,7 mg/kg. Não foram encontradas diferenças significativas entre doses acima de 1,4 mg/kg.
Treuer <i>et al.</i> , 2013	A adição de estimulantes ao tratamento com atomoxetina melhorou o controle dos sintomas em alguns pacientes, especialmente no final da tarde e noite. Em um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado, a combinação de metilfenidato OROS e atomoxetina não aumentou significativamente a eficácia do tratamento em comparação à monoterapia com atomoxetina. Os eventos adversos relatados incluíram perda de apetite, insônia e irritabilidade, comuns tanto na monoterapia quanto na combinação. Em alguns casos, a combinação resultou em aumento da pressão arterial diastólica e frequência cardíaca. Não foram observados eventos adversos graves nos estudos analisados.
Tsuji <i>et al.</i> , 2021	Atomoxetina teve uma eficácia moderada a alta em reduzir os sintomas de TDAH, dependendo da comorbidade. Guanfacina de liberação prolongada mostrou tamanhos de efeito maiores, sugerindo uma eficácia considerável, especialmente em crianças com comorbidades. A ATX e a GXR apresentaram melhoras significativas sobre os sintomas principais do TDAH (desatenção, hiperatividade e impulsividade), superando o placebo em ensaios clínicos. Os eventos adversos relacionados aos medicamentos foram consistentes entre crianças com e sem comorbidades.
Villas-Boas <i>et al.</i> , 2019	A atomoxetina mostrou benefício significativo na redução dos sintomas de TDAH e de ansiedade em comparação com placebo, em pacientes pediátricos e adultos. Em crianças e adolescentes, a atomoxetina foi associada a uma melhora significativa nos sintomas de ansiedade e a resposta foi superior à observada no grupo placebo. Para adultos com TDAH e ansiedade social, a atomoxetina também foi eficaz na redução dos sintomas, com melhorias significativas nas escalas de ansiedade e TDAH. Comparado a outros medicamentos, como metilfenidato, a atomoxetina demonstrou uma vantagem ao tratar tanto TDAH quanto transtornos de ansiedade, mas outros tratamentos, como desipramina e metilfenidato, também foram eficazes para o TDAH.

Fonte: Autor, 2024

5.2 Eficácia e Efetividade

5.2.1 Crianças

Em crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), a atomoxetina demonstrou uma melhora consistente na redução dos principais sintomas do transtorno, que incluem desatenção, hiperatividade e impulsividade, quando comparada ao placebo (King *et al.*, 2006; Lv *et al.*, 2012). Esses achados indicam que a atomoxetina pode ser eficaz no manejo desses sintomas, proporcionando um efeito terapêutico significativo.

No entanto, em uma meta-análise que investigou a relação dose-resposta, observou-se que o tratamento com atomoxetina em crianças com TDAH segue uma curva ascendente de resposta até atingir um platô na dose de 1,4 mg/kg. Acima dessa dose, não foi observada diferença significativa nos resultados clínicos, sugerindo que doses mais altas não oferecem benefícios adicionais (Terao *et al.*, 2024). Também foi observado na maioria dos estudos que a atomoxetina teve início de ação entre 4 a 6 semanas, atingindo eficácia total em 12 semanas (Bushe & Savill, 2014; Hazell *et al.*, 2011).

Ao comparar a eficácia da atomoxetina com outros medicamentos, os resultados foram conflitantes. Em diversos estudos, os medicamentos estimulantes, como metilfenidato e anfetaminas, mostraram uma eficácia superior em relação à atomoxetina (Chan *et al.*, 2016; Cortese *et al.*, 2018; Sibley *et al.*, 2014). Contudo, em algumas comparações específicas, a atomoxetina demonstrou uma eficácia semelhante à do metilfenidato de liberação imediata, indicando que pode ser uma alternativa viável para determinados pacientes (Bushe & Savill, 2014; Hanwella *et al.*, 2011; Hazell *et al.*, 2011).

A revisão sistemática e meta-análise de Prazad (2013) revelou que os medicamentos metilfenidato e anfetaminas melhoraram de forma significativa o comportamento em sala de aula e o desempenho acadêmico de crianças com TDAH, aumentando o foco em tarefas e a quantidade de trabalho escolar concluído. A atomoxetina, por outro lado, mostrou-se menos eficaz, sem melhorias significativas nesses aspectos. Contudo, os resultados são conflitantes, já que um estudo encontrou avanços em leitura e matemática, embora sem efeitos expressivos em outras áreas acadêmicas.

Dessa forma, diversos fatores precisam ser cuidadosamente analisados para compreender melhor as áreas em que os medicamentos estimulantes e não estimulantes se diferenciam no tratamento do TDAH. Essa análise é essencial não apenas para minimizar os impactos globais do transtorno, mas também para mitigar os riscos associados ao uso de fármacos com potencial de gerar dependência.

Os protocolos e diretrizes que colocam os medicamentos da classe dos psicoestimulantes como primeira linha de tratamento do TDAH para crianças acima dos 6 anos estão de acordo com os resultados observado pela maioria das revisões sistemáticas elencadas nesse estudo.

5.2.2 Adultos

Estudos incluídos nessa revisão apresentaram que o uso da atomoxetina em adultos com TDAH foi mais eficaz que o placebo no controle dos sintomas centrais desatenção do que da hiperatividade/impulsividade (Cunill *et al.*, 2013; Ravishankar *et al.*, 2016). Além disso, em meta-análise, Elliott (2020) observou que o tratamento com atomoxetina está positivamente relacionado à melhora na qualidade de vida quando comparada ao placebo.

A revisão mostra que a atomoxetina foi mais eficaz no controle dos sintomas de desatenção em adultos do que no controle da hiperatividade/impulsividade. Essa distinção pode ser importante para entender o perfil de resposta ao tratamento em pacientes adultos, que geralmente apresentam uma prevalência maior de desatenção em comparação com crianças e adolescentes, tendo em vista que uma melhora nos sintomas de hiperatividade/impulsividade é frequentemente observada com o passar dos anos, enquanto a desatenção se destaca como persistir durante a fase adulta (Larsson *et al.*, 2011; Weibel *et al.*, 2020).

A relação positiva entre o tratamento com atomoxetina e a melhora na qualidade de vida evidencia que, além da redução dos sintomas centrais do TDAH, é fundamental considerar outros desfechos, como bem-estar e funcionalidade global dos pacientes, especialmente em adultos.

Além disso, adultos com TDAH tendem a apresentar uma complexidade clínica mais diversa, ultrapassando os tradicionais sintomas motores frequentemente associados às populações pediátricas. A condição se caracteriza por um espectro mais amplo de desregulação

emocional e por níveis significativos de comprometimento funcional, refletindo uma maior variação na forma como o transtorno afeta diferentes aspectos da vida cotidiana, como a desregulação emocional (Katzman *et al.*, 2017).

Dessa forma, nessa revisão, autores também avaliaram a eficácia dos medicamentos no controle da disfunção emocional em adultos com TDAH. Foi observado, respectivamente, que a atomoxetina mostrou um tamanho de efeito pequeno a moderado na redução da desregulação emocional, sendo menos eficaz em comparação com o metilfenidato e lisdexanfetamina (Lenzi *et al.*, 2018). Tanto os estimulantes (como metilfenidato e lisdexanfetamina) quanto a atomoxetina tiveram um efeito moderado na redução da labilidade emocional em adultos com TDAH. Entretanto, os efeitos foram mais pronunciados no controle dos sintomas centrais de TDAH, como desatenção e hiperatividade-impulsividade (Moukhtarian *et al.*, 2017).

Isso destaca a importância de tratamentos que não se concentrem apenas nos sintomas centrais, mas também em outros aspectos funcionais. A desregulação emocional é um desafio frequente em adultos com TDAH e, conforme observado, a atomoxetina tem um efeito menor na redução dessa característica quando comparada a estimulantes como o metilfenidato e a lisdexanfetamina. Esse dado pode influenciar as decisões clínicas sobre qual medicamento escolher, especialmente em pacientes com esse perfil sintomático.

5.2.3 Paciente com TDAH e transtorno do espectro autista

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e o transtorno do espectro autista (TEA) frequentemente ocorrem em conjunto como comorbidades psiquiátricas (Ghamdi e Almusailhi, 2024). Entretanto, tratamentos convencionais para o TDAH, como os medicamentos estimulantes, tendem a ser menos eficazes em crianças que apresentam também TEA, em comparação com aquelas que têm apenas TDAH (Antshel *et al.*, 2013). Isso aponta para uma necessidade de alternativas nas intervenções terapêuticas atuais.

Alguns estudos trouxeram o uso da atomoxetina em populações de crianças e adolescentes específicas, com alguma comorbidade além do TDAH. Ghanizadeh (2013) apresentou que houve redução significativa em relação ao placebo na escala que avalia comportamentos de hiperatividade e impulsividade. Patra (2019) também observou melhora nos sintomas nucleares do TDAH, mas afirma baixa qualidade de evidência. Resultado

semelhante foi descrito por Joshi (2021), em que a Atomoxetina mostrou uma eficácia modesta na redução dos sintomas de TDAH. Em meta-análise, Martins (2024) observou que a atomoxetina apresentou efeito positivo moderado no controle dos sintomas do TDAH, mas inferior aos efeitos do metilfenidato, e não impactou significativamente em sintomas típicos do transtorno do espectro autista, como comportamento estereotipado e irritabilidade.

Essa coexistência pode complicar o tratamento, pois os tratamentos convencionais, como medicamentos estimulantes, parecem ser menos eficazes para crianças com ambas as condições (Antshel *et al.*, 2013). Isso levanta a questão da necessidade de adaptar ou repensar intervenções terapêuticas mais apropriadas para essas populações. A menor eficácia dos estimulantes em pacientes com comorbidade TEA-TDAH sugere que as abordagens terapêuticas tradicionais podem ser inadequadas para essas crianças, exigindo maior atenção para tratamentos alternativos. A baixa eficácia pode estar associada à complexidade dos sintomas do TEA, como comportamentos estereotipados, que não são abordados por medicamentos direcionados ao TDAH.

Os resultados indicam a necessidade de tratamentos mais personalizados e integrados para pacientes com comorbidade TDAH-TEA. O foco em alternativas aos estimulantes, como a atomoxetina, é uma área promissora, mas os profissionais de saúde devem estar cientes das limitações das medicações atuais e considerar abordagens multimodais, incluindo terapias comportamentais.

5.2.4 Pacientes com TDAH e ansiedade

Os transtornos de ansiedade são uma das comorbidades mais comuns, com uma prevalência de aproximadamente 25–50% em pacientes com TDAH. Nessa revisão, Khoodoruth (2022) avaliou Eficácia da atomoxetina no tratamento de TDAH comórbido com ansiedade em pacientes pediátricos. Foi observado que a atomoxetina apresentou melhora nos escores que avaliam os sintomas de ansiedade nos pacientes com transtorno de ansiedade e TEA quando comparado ao placebo. Entretanto, os resultados foram melhores na redução dos sintomas de ansiedade do que nos sintomas do TDAH.

De forma semelhante, Villas-Boas (2019) observou que para adultos com TDAH e ansiedade social, a atomoxetina também foi eficaz na redução dos sintomas, com melhorias

significativas nas escalas de ansiedade e TDAH e que comparado a outros medicamentos, como metilfenidato, a atomoxetina demonstrou uma vantagem ao tratar tanto TDAH quanto transtornos de ansiedade.

Ao observar a sintomatologia de ambas as condições, ansiedade e TDAH, existem sintomas associados a ambas, como a inquietação e a dificuldade de concentração e que impactam diretamente a qualidade de vida (American Psychiatric Association, 2014). Portanto, destaca-se a necessidade de abordagens terapêuticas que considerem ambos os transtornos simultaneamente. Isso sugere que o tratamento do TDAH pode não ser suficiente se os sintomas de ansiedade não forem abordados, uma vez que essa comorbidade pode afetar significativamente o funcionamento e a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, o tratamento com a atomoxetina sugere uma vantagem no tratamento simultâneo de TDAH e ansiedade, mas os médicos devem ser cautelosos ao monitorar a eficácia em relação aos diferentes sintomas, ajustando as estratégias de tratamento conforme necessário.

5.2.5 Mulheres e meninas

Apenas um estudo observou os dados diferenciando de acordo com o gênero, com ênfase nas meninas e mulheres com TDAH. Foi observado nessa população que meninas recebem menos prescrições de medicamentos direcionados ao tratamento do TDAH do que meninos (Kok *et al.*, 2020). Esse fenômeno pode estar relacionado à maior prevalência de TDAH em meninos em comparação às meninas, o que pode levar a um viés no reconhecimento e diagnóstico do transtorno entre os sexos. Como resultado, meninas podem enfrentar maior resistência no processo diagnóstico e no início do tratamento.

Essa disparidade pode ocorrer porque os sintomas em meninas frequentemente se manifestam de maneira mais sutil ou diferentemente dos padrões comportamentais mais tipicamente associados ao TDAH em meninos, como a hiperatividade e a impulsividade. Assim, as dificuldades das meninas podem ser subestimadas ou atribuídas a outros fatores, o que retarda a identificação e a intervenção adequadas (Hinshaw *et al.*, 2022; Rutter, Caspi e Moffitt, 2003)

No mesmo estudo, foi descrito que as meninas apresentaram menos eficácia com o tratamento a base de medicamentos estimulantes em comparação com meninos, com destaque

em atividades de caráter acadêmico. Já com o uso da atomoxetina, houve melhora em disfunções emocionais e sociais em comparação com meninos (Kok *et al.*, 2020).

O achado de que meninas tendem a apresentar menor eficácia com estimulantes como o metilfenidato, particularmente em tarefas acadêmicas e de atenção, sugere que a resposta aos psicoestimulantes pode estar influenciada por fatores neurobiológicos ou hormonais (Bölte *et al.*, 2023; Faheem *et al.*, 2022). Em meninos, esses medicamentos costumam mostrar maior eficácia no controle dos sintomas de hiperatividade e impulsividade, o que pode explicar a diferença observada. No entanto, o menor impacto em meninas indica a necessidade de ajustar as estratégias de tratamento farmacológico para essa população (Bölte *et al.*, 2023).

Uma consequência possível desse menor efeito dos psicoestimulantes em meninas é o subtratamento ou diagnóstico tardio. Como as meninas frequentemente são diagnosticadas mais tarde, devido à apresentação de sintomas mais sutis, a resposta ineficaz aos psicoestimulantes pode atrasar ainda mais a identificação do tratamento adequado, agravando as disfunções emocionais e sociais.

5.2.6 Pacientes com TDAH e transtorno de tique

Um único estudo investigou o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em pacientes que também apresentavam transtorno do tique, analisando o impacto das intervenções na gravidade dos sintomas. Nesse estudo, todos os medicamentos avaliados, com exceção do deprenil, demonstraram melhora nos sintomas de TDAH em crianças com transtorno do tique (Osland *et al.*, 2018). Nesse mesmo estudo, a atomoxetina, em particular, mostrou-se eficaz na redução significativa dos escores da Escala de Avaliação de Sintomas de TDAH, evidenciando-se como uma alternativa promissora para o tratamento dessas crianças. Além disso, a atomoxetina não apenas manteve a não inferioridade em relação ao placebo, mas também não piorou os sintomas de tique, sendo bem tolerada pela população estudada.

Os dados observados por Osland (2018) relataram que a maioria dos medicamentos analisados, incluindo metilfenidato, clonidina, desipramina e guanfacina, resultou em uma melhora significativa na gravidade dos tiques em pacientes com transtorno de tique. Inicialmente, havia resistência por parte dos médicos em prescrever estimulantes a esses pacientes, devido à preocupação de que esses medicamentos pudessem exacerbar os sintomas

do tique. No entanto, essa premissa tem sido contestada, e estudos mais aprofundados são necessários para esclarecer a relação entre o uso de estimulantes e a gravidade dos tiques (Nam, Lim e Park, 2022). Nesse contexto, o tratamento de pacientes com TDAH e transtorno de tique associado deve ser personalizado. Em situações em que medicamentos estimulantes pioram os sintomas do tique ou não são bem tolerados, a atomoxetina surge como uma alternativa viável, oferecendo um perfil de segurança potencialmente mais adequado.

5.3 Segurança

5.3.1 Crianças

O perfil de segurança avaliado inicialmente está relacionado a presença de efeitos adversos apresentados. Dentre os estudos apresentados, Reichow (2013) relatou taxas significativamente maiores de náusea, diminuição do apetite e despertar matinal precoce no grupo atomoxetina em comparação ao placebo. Os autores Lv (2012) e Patra (2019) também observaram presença de efeitos adversos leves, mas sendo classificados como seguros e bem tolerados. Consistente com os resultados apresentados, no estudo de Martins (2004), a atomoxetina não influenciou significativamente a taxa de abandono por efeitos adversos.

O metilfenidato é o medicamento de primeira escolha na farmacoterapia, porém, os efeitos adversos decorrentes de seu uso em adultos não foram tão amplamente documentados quanto em crianças. Atualmente, sabe-se que os psicoestimulantes podem elevar a pressão arterial e a frequência cardíaca e estão associados com maiores riscos de doença cardiovascular (Fay e Alpert, 2019; Torres-Acosta *et al.*, 2020). Além disso, relatos de eventos como morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio geraram preocupações sobre a segurança cardiovascular desses fármacos (Bies *et al.*, 2023).

Entretanto, foi observado no estudo que os eventos cardiovasculares não apresentaram diferença significativa entre o grupo atomoxetina e o grupo metilfenidato (Bushe & Savill, 2014). Além disso, também foi registrado o aumento significativo da pressão arterial, sistólica e diastólica (Cortese *et al.*, 2018), e da frequência cardíaca, bem como diminuição do intervalo QT (Osland *et al.*, 2018) em crianças em uso da atomoxetina comparado ao grupo placebo. Assim, mais estudos devem ser realizados para o melhor entendimento se há relação das alterações com desfechos cardiovasculares importantes.

Os medicamentos psicoestimulantes estão ainda relacionados ao aumento no número de pacientes que apresentaram insônia ou problemas de sono (Storebø *et al.*, 2018). Nessa revisão, Rocha (2023) apresentou que a atomoxetina não teve efeito significativo nas variáveis referentes ao sono. Nesse mesmo estudo foi observada uma maior latência para início de sono em pacientes que utilizavam metilfenidato em comparação com aqueles em uso da atomoxetina.

Por conseguinte, sugere-se o tratamento com atomoxetina como uma opção viável para crianças e adolescentes com TDAH que não toleram medicamentos estimulantes, especialmente para pacientes com problemas de sono devido ao uso de medicamentos, bem como para aqueles com histórico de abuso de substâncias.

5.3.2 Adultos

Poucos estudos que avaliaram só adultos mostraram resultados sobre a segurança do medicamento. A taxa de descontinuação induzida por eventos adversos foi maior com atomoxetina. Os psicoestimulantes saís mistos de anfetamina têm as maiores probabilidades de provocar os eventos de diminuição do apetite, insônia e anorexia, e a opção mais segura sugerida foi atomoxetina para casos de perda de apetite (Cunill *et al.*, 2013). Apesar dos efeitos adversos, Fredriksen (2013) observou que o medicamento foi bem tolerado.

Embora a atomoxetina não seja isenta de efeitos adversos e possa levar à descontinuação do tratamento em alguns casos, ela se destaca como uma opção com menor probabilidade de causar certos efeitos colaterais indesejáveis, como a perda de apetite, o que pode torná-la mais adequada para indivíduos que apresentam esses sintomas.

5.3.3 Transtorno do espectro autista

Os estudos apresentaram resultados conflitantes em relação a segurança do tratamento medicamentoso para TDAH em pacientes com transtorno do espectro autista. Em meta-análise, o tratamento com a atomoxetina nessa população apresentou efeitos adversos maiores que comparado ao placebo, mas não influenciou significativamente a taxa de abandono, diferentemente do tratamento com metilfenidato, que demonstrou uma alta taxa de abandono

(Martins *et al.*, 2024). Entretanto, Joshi (2021) observou que a taxa de efeitos adversos e a de descontinuação foi maior com atomoxetina do que com placebo.

Apesar de poucos estudos abordarem o perfil de segurança da atomoxetina nessa população, os resultados apresentaram maior taxa de efeitos adversos em comparação ao placebo, mas não resultou em maior taxa de abandono, diferentemente do metilfenidato, que teve uma alta taxa de descontinuação. Isso sugere que, apesar de apresentar efeitos adversos, a atomoxetina pode ser mais tolerável para essa população específica, o que pode indicar uma vantagem em casos específicos, refletindo a importância da individualização de cada tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desse estudo, constatou-se que a atomoxetina demonstrou eficácia, efetividade e segurança no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em diferentes faixas etárias, com uma resposta mais acentuada nos sintomas de desatenção do que nos de hiperatividade e impulsividade, particularmente em adultos.

Ao comparar a atomoxetina com outras opções terapêuticas, os estimulantes, especialmente o metilfenidato e as anfetaminas, mostraram maior eficácia e rapidez na redução dos sintomas centrais do TDAH. Entretanto, a atomoxetina se destacou por seu perfil de segurança mais favorável em pacientes com risco de abuso de substâncias ou comorbidades como ansiedade e transtornos de tique, nos quais os estimulantes podem agravar os sintomas.

Em relação aos efeitos adversos, a atomoxetina foi associada a efeitos como insônia, diminuição do apetite e sonolência, embora geralmente bem tolerada a longo prazo. Comparativamente, os estimulantes apresentaram maiores taxas de eventos adversos cardiovasculares e perda de apetite, reforçando o papel da atomoxetina como uma opção segura em casos específicos.

Finalmente, ao explorar os desfechos terapêuticos em função de fatores individuais, como comorbidades, observou-se que a atomoxetina pode ser especialmente útil em pacientes com TDAH e transtornos de ansiedade, proporcionando melhora tanto nos sintomas de TDAH quanto nos de ansiedade. Além disso, o fármaco mostrou eficácia moderada em populações com transtorno do espectro autista, embora os resultados fossem inferiores aos de estimulantes para o controle de sintomas de hiperatividade e impulsividade. Além disso, apresentou melhora no perfil de disfunções emocionais e sociais em meninas quando comparadas aos meninos.

Em resumo, a atomoxetina se mostra uma opção terapêutica válida, sobretudo em casos em que o uso de estimulantes não é recomendado, destacando-se pela segurança e eficácia em pacientes com comorbidades, ainda que sua eficácia, em comparação aos estimulantes, seja menor na maioria das análises. Portanto, constata-se nesse estudo que a atomoxetina é uma opção importante a ser considerada no arsenal terapêutico do TDAH, sendo o conhecimento sobre esse medicamento um diferencial para os profissionais que atuam na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ABDELNOUR, E.; JANSEN, M. O.; GOLD, J. A. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis? **Missouri medicine**, 2022.
- AL GHAMDI, K.; ALMUSAILHI, J. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Towards Better Diagnosis and Management. **Medical Archives**, Academy of Medical Sciences in Bosnia and Herzegovina, 2024.
- ALOTAIBI, M. M. et al. Effect of psychostimulant medications on functional balance performance in persons with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review. **Gait and Posture**, Elsevier B.V., 1 maio 2023.
- American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANTSHEL, K. M.; ZHANG-JAMES, Y.; FARAONE, S. V. The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, 2013.
- ARRUDA, M. A. et al. ADHD and Mental Health Status in Brazilian School-Age Children. **Journal of Attention Disorders**, v. 19, n. 1, p. 11–17, 20 jan. 2015.
- ATHANASIADOU, A. et al. Early motor signs of attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. **European Child and Adolescent Psychiatry**, Springer, 1 jul. 2020.
- BABINSKI, D. E. Sex Differences in ADHD: Review and Priorities for Future Research. **Current Psychiatry Reports**, Springer, 1 abr. 2024.
- BIEŚ, R. et al. The Risk of Methylphenidate Pharmacotherapy for Adults with ADHD. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, 1 set. 2023.
- BÖLTE, S. et al. Sex and gender in neurodevelopmental conditions. **Nature Reviews Neurology**, Nature Research, 1 mar. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). **Relatório de recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)**. 2022. [acessado 2024 set 09]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220311_relatorio_cp_03_pcdt_tdah.pdf
- BUSHE, C. J.; SAVILL, N. C. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety. **Journal of Psychopharmacology**, SAGE Publications Ltd, 2014.
- 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**.

CAROLINE S, S. S. et al. Assessing Adult ADHD: An Updated Review of Rating Scales for Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Journal of Attention Disorders**, v. 28, n. 7, p. 1045–1062, 1 maio 2024.

CASTELLS, X. et al. Relationship Between Treatment Duration and Efficacy of Pharmacological Treatment for ADHD: A Meta-Analysis and Meta-Regression of 87 Randomized Controlled Clinical Trials. **Journal of Attention Disorders**, v. 25, n. 10, p. 1352–1361, 1 ago. 2021.

CATALÁ-LÓPEZ, F. et al. Coste-efectividad del tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes: síntesis cualitativa de la evidencia científica. **Revista de Psiquiatría y Salud Mental**, v. 6, n. 4, p. 168–177, out. 2013.

CATALÁ-LÓPEZ, F. et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, 1 jul. 2017.

CHAN, E.; FOGLER, J. M.; HAMMERNES, P. G. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: A systematic review. **JAMA**, v. 315, n. 18, p. 1997–2008, 10 maio 2016.

COGHILL, D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. **CNS Drugs**, 2010.

CORTESE, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 9, p. 727–738, 1 set. 2018.

CUNILL, R. et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, n. 9, p. 961–969, set. 2013.

COUTO, T.; MELO-JUNIOR, M.; GOMES, C. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. **Ciências & Cognição**, v. 15, n. 1, p. 241-251, 2010. Disponível em: <http://www.cienciasecognicao.org>. Acesso em: 20 abr. 2010.

ELLIOTT, J. et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10, 1 out. 2020.

FAHEEM, M. et al. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 72, 1 set. 2022.

FARAONE, S. V.; BELLGROVE, M. A.; BRIKELL, I. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, p. 1–28, 2024.

FAY, T. B.; ALPERT, M. A. Cardiovascular Effects of Drugs Used to Treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Part 2: Impact on Cardiovascular Events and

Recommendations for Evaluation and Monitoring. **Cardiology in Review**, v. 27, n. 4, p. 173–178, 1 jul. 2019.

FAYYAD, J. et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 9, n. 1, p. 47–65, 1 mar. 2017.

FREDRIKSEN, M. et al. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 6, p. 508–527, jun. 2013.

GHAMDI, K. AL; ALMUSAILHI, J. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Towards Better Diagnosis and Management. **Medical Archives**. Academy of Medical Sciences in Bosnia and Herzegovina, 2024.

GHANIZADEH, A. Atomoxetine for Treating ADHD Symptoms in Autism: A Systematic Review. **Journal of Attention Disorders**, v. 17, n. 4, p. 351–359, nov. 2013.

GOBBO, M. A.; LOUZĂ, M. R. Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 1425–1443, set. 2014.

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, n. 176, 10 nov. 2011.

HAZELL, P. L. et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: A direct comparison meta-analysis. **Journal of Attention Disorders**, v. 15, n. 8, p. 674–683, nov. 2011.

HENNISSSEN, L. et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. **CNS Drugs**, v. 31, n. 3, p. 199–215, 1 mar. 2017.

HINSHAW, S. P. et al. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 63, n. 4, p. 484–496, 1 abr. 2022.

ILIPILLA, G.; ARNOLD, L. E. The role of adrenergic neurotransmitter reuptake inhibitors in the ADHD armamentarium. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 25, n. 8, p. 945–956, 2024.

ISFANDNIA, F. et al. The effects of chronic administration of stimulant and non-stimulant medications on executive functions in ADHD: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 150, p. 105179, 1 jul. 2024.

- JOSHI, G. et al. Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 3, p. 231–246, 1 mar. 2021.
- KASPARIAN, A.; ROHDE, L. A.; RIBEIRO, C. Efficacy and safety of atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 12, p. 1954–1963, 1 dez. 2016.
- KATZMAN, M. et al. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 302, 22 ago. 2017.
- KAZDA, L. et al. Evidence of potential overdiagnosis and overtreatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents: Protocol for a scoping review. **BMJ Open**, v. 9, n. 11, e032869, 1 nov. 2019.
- KHOODORUTH, M. A. S.; OUANES, S.; KHAN, Y. S. A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. **Research in Developmental Disabilities**, v. 128, 1 set. 2022.
- KING, S. *et al.* A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. **Health Technology Assessment**, v. 10, n. 23, 2006.
- KRATOCHVIL, C. J. et al. Atomoxetine: A selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 4, n. 7, p. 1165-1174, 1 jul. 2003.
- KOK, F. M. *et al.* The female side of pharmacotherapy for ADHD-A systematic literature review. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9 September, 1 set. 2020.
- LARSSON, H. *et al.* Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: Genetic effects, family risk and associated psychopathology. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 52, n. 9, p. 954–963, set. 2011.
- LENZI, F. *et al.* Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. Elsevier Ltd, 1 jan. 2018.
- LIANG, E. F. *et al.* The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Systematic review, meta-analysis, and meta-regressionInternational **Journal of Environmental Research and Public Health**. MDPI AG, 20 ago. 2018.
- MARTIN, J. Why are females less likely to be diagnosed with ADHD in childhood than males? **The Lancet Psychiatry**. Elsevier Ltd, 1 abr. 2024.

- MARTINS, P. L. B. *et al.* Effectiveness of pharmacological interventions for managing ADHD symptoms in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 134, 30 ago. 2024.
- MOORE, S. *et al.* The association between ADHD and environmental chemicals—a scoping review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 5, p. 2849, 2022.
- MOUKHTARIAN, T. R. *et al.* Effects of stimulants and atomoxetine on emotional lability in adults: A systematic review and meta-analysis. **European Psychiatry**. Elsevier Masson SAS, 1 jul. 2017.
- NAM, S. H.; LIM, M. H.; PARK, T. W. Stimulant Induced Movement Disorders in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry**. Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1 abr. 2022.
- NEWCORN, J. H.; KRONE, B.; DITTMANN, R. W. **Nonstimulant Treatments for ADHD** Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 1 jul. 2022.
- OLIVEIRA, D. *et al.* Safety of Treatments for ADHD in Adults: Pairwise and Network Meta-Analyses. *Journal of Attention Disorders*, v. 23, n. 2, p. 111–120, 1 jan. 2019.
- OSLAND, S. T.; STEEVES, T. D. L.; PRINGSHEIM, T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. John Wiley and Sons Ltd, 26 jun. 2018.
- PATRA, S. *et al.* Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. **Autism Research**. John Wiley and Sons Inc., 1 abr. 2019.
- PEREIRA-SANCHEZ, V. *et al.* Systematic Review: Medication Effects on Brain Intrinsic Functional Connectivity in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**. Elsevier Inc., 1 fev. 2021.
- PETERSON, B. S.; TRAMPUSH, J.; MAGLIONE, M.; BOLSHAKOVA, M.; BROWN, M.; *et al.* **ADHD Diagnosis and Treatment in Children and Adolescents**. Agency for Healthcare Research and Quality, mar. 2024. Disponível em: <<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/attention-deficit-hyperactivity-disorder/research>>.
- PETERSON, B. *et al.* Treatments for ADHD in Children and Adolescents: A Systematic Review Pediatrics. **American Academy of Pediatrics**, 1 abr. 2024.
- PETERSON, K.; MCDONAGH, M. S.; FU, R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and indirect comparison meta-analysis. **Psychopharmacology**, mar. 2008.

POLLOCK, M. *et al.* What guidance is available for researchers conducting overviews of reviews of healthcare interventions? A scoping review and qualitative meta summary. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 14 nov. 2016.

POZZI, M. *et al.* **Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)Expert Opinion on Emerging Drugs**. Taylor and Francis Ltd., 2020.

PRASAD, V. *et al.* How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysisEuropean Child and Adolescent. **PsychiatryDr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG**, 2013.

PRINGSHEIM, T. *et al.* The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 1: Psychostimulants, Alpha-2 Agonists, and Atomoxetine. **CanJPsychiatry**, 2015. Disponível em: <www.TheCJP.ca>.

RAVISHANKAR, V. *et al.* The efficacy of atomoxetine in treating adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of controlled trials. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 24, p. 53–58, 1 dez. 2016.

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. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, out. 2013.

ROCHA, N. S. *et al.* Association between sleep pattern and pharmacological treatment in children with attention deficit disorder with hyperactivity: a systematic review. **Revista Paulista de PediatriaSao Paulo Pediatric Society**, 2023.

RUTTER, M.; CASPI, A.; MOFFITT, T. E. Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: Unifying issues and research strategies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, nov. 2003.

SCHWEITZER, J. B. *et al.* Alterations in the Functional Anatomy of Working Memory in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Am J Psychiatry**, 2000.

SIBLEY, M. H. *et al.* Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature **Clinical Psychology Review**. Elsevier Inc., 2014.

SONG, P. *et al.* The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 11, p. 1–9, 2021.

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 of Systematic Reviews**. John Wiley and Sons Ltd, 9 maio 2018.

TERAO, I.; KODAMA, W.; TSUDA, H. The Dose-Response Relationship of Atomoxetine for the Treatment of Children With ADHD: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trials. **Journal of Attention Disorders**, v. 28, n. 4, p. 431–438, 1 fev. 2024.

THOMAS, R. *et al.* **Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis** **Pediatrics** American Academy of Pediatrics, 1 abr. 2015.

TORRES-ACOSTA, N. *et al.* **Cardiovascular Effects of ADHD Therapies: JACC Review Topic of the Week** **Journal of the American College of Cardiology**. Elsevier USA, 18 ago. 2020.

TREUER, T. *et al.* A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, 1 abr. 2013.

TSUJII, N. *et al.* Efficacy and Safety of Medication for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents with Common Comorbidities: A Systematic Review. **Neurology and Therapy** **Adis**, 1 dez. 2021.

VILLAS-BOAS, C. B. *et al.* Pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder comorbid with an anxiety disorder: A systematic review. **International Clinical Psychopharmacology** **Lippincott Williams and Wilkins**, 1 mar. 2019.

WEIBEL, S. *et al.* Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. **Encephale**, v. 46, n. 1, p. 30–40, 1 fev. 2020.

WHITTEMORE APRN, R.; KNAFL ELIZABETH GRAY DISTINGUISHED PROFESSOR, K. N.; KNAFL, K. **METHODOLOGICAL ISSUES IN NURSING RESEARCH The integrative review: updated methodology**. Blackwell Publishing Ltd, 2005.

WIGAL, S. *et al.* Diagnosis and Treatment Options for Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology** Mary Ann Liebert Inc., 1 mar. 2020.

WOLRAICH, M. L. *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 144, n. 4, 2019.

ZABLOTSKY, B. *et al.* Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009–2017. **Pediatrics**, v. 144, n. 4, 2019.