

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

LUIS CARLOS FARHAT

**Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo
do desenvolvimento: epidemiologia, etiologia e terapêutica**

São Paulo

2023

LUIS CARLOS FARHAT

**Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo
do desenvolvimento: epidemiologia, etiologia e terapêutica**

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Psiquiatria

Orientador Prof. Dr. Guilherme Vanoni
Polanczyk

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Farhat, Luis Carlos

Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo do desenvolvimento :
epidemiologia, etiologia e terapêutica / Luis Carlos Farhat. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Guilherme Vanoni Polanczyk.

Descritores: 1.Saúde mental 2.Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
3.Pré-escolar 4.Criança 5.Adolescente 6.Adulto 7.Estudos de coortes 8.Revisão
sistemática 9. Sequenciamento genético 10.Fármacos estimulantes
11.Prevalência 12.Epidemiologia

USP/FM/DBD-398/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: FARHAT, Luis Carlos

Título: Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo do desenvolvimento:
epidemiologia, etiologia e terapêutica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Profa. Dra.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Para Paola, Sylvia e Omar, com gratidão
por terem me incentivado a seguir meu
caminho e tornado essa jornada possível

AGRACEDIMENTOS

A escrita da tese e a conclusão do período de Doutorado marcam, para mim, o fim do começo da minha jornada como pesquisador que se iniciou com a Iniciação Científica, durante a graduação em Medicina. Levarei com grande carinho as memórias desse período. Em particular, um dos maiores prazeres dessa caminhada foi conhecer e trabalhar com pessoas excepcionais, sem as quais os estudos apresentados nesta tese (e muitos outros...) não seriam possíveis. A tarefa de escrever essa seção é árdua, talvez a mais difícil do documento inteiro, afinal muitas pessoas contribuíram para esse momento. Sob o risco de cometer alguma omissão imperdoável, expresso minha profunda gratidão em especial:

Ao Prof. Dr. Guilherme Vanoni Polanczyk, por sempre estar “do meu lado”! Você sempre mostrou sua enorme paciência, disponibilidade e abertura (para ouvir e falar)! Agradeço por você liderar pelo exemplo, trabalhar contigo é leve e divertido; por você nunca desistir de mim, apesar de muitas ideias furadas, de algumas mensagens e conversas inapropriadas e de vários momentos em que eu mesmo não acreditei em mim; por todos os projetos, as discussões científicas e as oportunidades que você me propiciou durante esse período! Sou também grato por você me estimular a seguir meu próprio caminho!

Ao Dr. Michael Howard Bloch, meu “orientador” dos Estados Unidos, por ter me “descoberto” como pesquisador e ter me dado uma oportunidade quando eu não encontrava o que eu procurava aqui no Brasil. Hoje em dia admiro ainda mais a forma como você gosta de “abrir portas” para pessoas que querem apenas uma chance, e espero que eu consiga fazer o mesmo na minha carreira. Agradeço por todos os projetos, oportunidades, reuniões e viagens, essas duas últimas deixaram várias histórias para contar!

Ao Prof. Dr. Euripedes Miguel Constantino Filho, por ter me impulsionado nesse caminho. Tenho convicção de que fosse outra pessoa me ‘vendendo’ a ideia de fazer intercâmbio em 2017, eu não teria ido! Aquele ponto de decisão foi um momento que mudou completamente minha vida, e sou muito grato a você por isso!

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde, pelo ímpeto de produzir ciência da maior qualidade e de ser referência internacional aqui do Brasil. O senhor é fonte de grande inspiração! Agradeço também por sempre estar disponível e aberto para trabalhar comigo, apesar das minhas ideias furadas!

Ao Prof. Samuele Cortese, por me 'acolher' e permitir que eu executasse dois dos estudos descritos nesta tese com recursos do Grupo Europeu de Diretrizes do TDAH. Agradeço também por todos os projetos, oportunidades e ensinamentos!

À Dra. Emily Olfson e ao Dr. Thomas Fernandez, que me receberam como pesquisador visitante durante o período sanduíche. Agradeço por possibilitarem que eu me 'aventurasse' em uma área na qual eu não tinha experiência prévia! Ademais, agradeço à Dra. Olfson em especial por toda paciência e ensinamentos desde meu primeiro período como visitante, em 2018!

À Profa. Anita Thapar, pela disponibilidade, gentileza e paciência. Obrigado também por abrir portas e ceder recursos para usarmos os dados da ALSPAC!

Às Dras. Luisa Sugaya e Rachel Blakey, pela parceria na realização de alguns dos estudos descritos nesta tese. Eu me diverti trabalhando com vocês!

À Dra. Elizabeth (Lizzie) Shephard, por me ajudar a navegar as dificuldades do meio acadêmico. Agradeço por sua disponibilidade, gentileza e atitude "no-nonsense"!

Aos Profs. Andrea Cipriani e Toshi Furukawa, pelos ensinamentos e por serem pessoas acessíveis e abertas à colaboração! Agradeço o seu envolvimento ativo e considerável em um dos estudos apresentados nessa tese, que foi determinante importante para o sucesso desse trabalho!

Às Profas. Thalia Eley e Angelica Ronald, por abrirem as portas para os dados da TEDS.

À Adriana Argeu, pela organização ímpar, disponibilidade constante e por sempre me "salvar" em relação diversos 'percalços' práticos que surgiram durante esse período.

À Isabel Ataíde e à Eliza Fukushima, pela paciência e toda ajuda durante esse período como aluno do programa.

Aos vários colegas que fiz nesse caminho com quem aprendi e me diverti, em especial Dr. Arthur Caye, Dr. Daniel Fatori, Dr. Douglas Leffa, Emily Behling, Leonardo Saraiva, Pedro Macul Ferreira de Barros e Victor Avila-Quintero.

Ao Prof. Dr. André Brunoni, pelos projetos, oportunidades e exemplo!

Aos Profs. Dr. Beny Lafer e Hermano Tavares, por me 'receberem' no IPq quando eu ainda estava no 2º ano da Faculdade de Medicina, como aluno de Iniciação Científica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de Doutorado (processo #2021/08540-0) que foi indispensável para meu sustento durante esse período de dedicação exclusiva à pesquisa.

Ao Programa Fulbright pela bolsa para o período sanduíche. Agradeço também à oficial de programa da Comissão Fulbright Brasil Carol Martins, cuja ajuda foi instrumental na fase de aplicação para esse processo.

Por último, e não menos importante, o ambiente acadêmico é indubitavelmente um meio de privilégios, e agradeço à minha família por permitirem que eu trilhe esse caminho. Sou extremamente grato pelo sacrifício de vocês!

Esta tese faz parte do Programa Internacional de Pós-Graduação Especial Tripartite em Neurociência Translacional do Desenvolvimento, oferecido pelos Programas de Pós-graduação em Psiquiatria de três universidades: Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Mas, ou muito me engano, ou acabo de
escrever um capítulo inútil

Machados de Assis

RESUMO

Farhat LC. Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo do desenvolvimento: epidemiologia, etiologia e terapêutica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Nesta tese, serão apresentados seis estudos que preenchem lacunas no conhecimento sobre epidemiologia e apresentação clínica, etiologia e terapêutica do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). No capítulo 3 focado em epidemiologia, abordamos o Estudo de Carga de Doença Global (GBD) 2019, o estudo mais importante utilizado em diversos países do mundo para determinar políticas de saúde pública. Nós reanalisamos os dados desse estudo com métodos similares aos adotados em revisões sistemáticas e meta-análises anteriores para avaliar criticamente a estimativa de prevalência reportada para o TDAH. Nossos resultados demonstraram que a prevalência agrupada de TDAH seria 5.41%, próximo ao encontrado em revisão sistemática anterior (~6%) e cerca de 2 vezes o valor reportado pelo GBD2019 para o ano correspondente (2.68%). Sugerimos que edições futuras do GBD devem indicar com maior transparência o possível impacto dos métodos estatísticos utilizados em seus resultados. No Capítulo 4, relacionado à epidemiologia e apresentação clínica, investigamos se as associações entre sintomas de TDAH na infância e sintomas de depressão ao longo do desenvolvimento são específicas, ou confundidas por outros traços do neurodesenvolvimento, desregulação emocional ou estressores socioambientais altamente correlacionados com sintomas de TDAH. Nós estimamos modelos gráficos de Gauss nos dados de duas coortes do Reino Unido, o *Twins Early Development Study* (4407 indivíduos) e a *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (10351 indivíduos). Nas duas coortes, encontramos correlações bivariadas significativas entre sintomas de TDAH e de depressão; no entanto, com base em dados replicados entre as coortes, esses pares de variáveis foram, na maioria, condicionalmente independentes e nenhum foi condicionalmente associado após considerar os efeitos de estressores socioambientais, desregulação emocional. Esses, por sua vez, encontraram-se associados tanto com os sintomas de TDAH quanto com os sintomas de depressão, indicando que as associações entre sintomas de TDAH e de depressão podem ser explicadas pelos estressores socioambientais e desregulação emocional. Esses achados devem informar estudos

futuros sobre a prevenção de depressão no TDAH. No capítulo 5 focado em etiologia, avaliamos se há enriquecimento de variantes raras espontâneas deletérias no TDAH. Realizamos sequenciamento de exoma completo de 152 trios pais-crianças com TDAH e identificamos um risco relativo de 1.55 (intervalo de confiança [CI] 95% 1.02, 2.30). Ao combinar nossos resultados com um estudo caso-controle envolvendo mais de 3000 indivíduos com TDAH e 5000 controles, nós identificamos o gene *lysine demethylase 5B (KDM5B)* como de alta confiança de risco para o TDAH. Esses resultados contribuem com novas informações sobre a arquitetura genética do TDAH e ressaltam o potencial da metodologia que nós empregamos para identificar novos genes de risco em estudos futuros. Nos capítulos 6 a 8, focados em tratamento, investigamos os efeitos dos estimulantes no manejo de TDAH ao longo do desenvolvimento. Para tanto, conduzimos três revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. Nos pré-escolares, nós demonstramos que os estimulantes apresentaram tamanho de efeito moderado para redução de sintomas de TDAH (diferença de média padronizada 0.59, IC 95% 0.41, 0.77), reforçando que essas medicações devem ser consideradas como uma opção no tratamento de TDAH nessa população. Nos escolares e adolescentes, nós demonstramos que a otimização de doses com escalonamento, conforme necessário e tolerado, até os limites máximos licenciados por agências regulatórias (por exemplo a Agência de Vigilância Sanitária) garantiu maiores reduções nos sintomas de TDAH e menores riscos de descontinuar o tratamento, reforçando a importância dessa prática no tratamento de TDAH nessa população. Por último, nos adultos, nós demonstramos que as doses acima dos limites licenciados por agências regulatórias podem não ter uma relação risco-benefício favorável, e assim, seu uso deve ser feito com cautela considerando a possibilidade de que os ganhos adicionais na redução de sintomas de TDAH podem ser pequenos com o aumento das doses acima dos limites licenciados. Em conclusão, os estudos apresentados nessa tese geraram avanços no conhecimento de diversos aspectos relevantes do TDAH. Os resultados contribuirão para o planejamento de serviços e priorização de recursos em sistemas de saúde, desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e otimização das intervenções farmacológicas disponíveis no cenário atual para o tratamento do TDAH ao longo do desenvolvimento.

Palavras-chave: Saúde mental. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Pré-escolar. Criança. Adolescente. Adulto. Estudos de coortes. Revisão sistemática. Sequenciamento genético. Fármacos estimulantes. Prevalência. Epidemiologia.

ABSTRACT

Farhat LC. Attention-deficit/hyperactivity disorder across development: epidemiology, etiology, and treatment [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

In this thesis, there are six studies that were conducted to fill important gaps in the current state of knowledge about the epidemiology and clinical presentation, etiology, and pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) across development. In Chapter 3, which is focused on epidemiology and clinical presentation, we considered data from the Global Burden of Disease Study (GBD) 2019. Specifically, we reanalyzed its data with similar methods to those previously adopted in other systematic reviews and meta-analyses to critically evaluate the validity of the GBD2019 prevalence estimate for ADHD. Our results demonstrated that the pooled prevalence of ADHD was 5.41%, which was closer to the prevalence previously found in another systematic review (~6%) and approximately 2 times the prevalence reported by GBD2019 for the corresponding year (2.68%). We suggest that future editions of the GBD should indicate with greater transparency the possible impact of the statistical methods that they adopt on their results. In Chapter 4, which is related to epidemiology and clinical presentation, we investigated whether the associations between ADHD symptoms in childhood and depressive symptoms across development are specific, or confounded by other neurodevelopmental traits, emotional dysregulation, or socioenvironmental stressors highly correlated with ADHD symptoms. We estimated Gaussian graphical models on data from two UK cohorts, the Twins Early Development Study (4,407 individuals) and the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (10,351 individuals). In both cohorts, we found significant bivariate correlations between ADHD and depressive symptoms; however, based on data replicated across cohorts, these pairs of variables were mostly conditionally independent, and none were conditionally associated, after accounting for the effects of socioenvironmental stressors, emotional dysregulation. These, in turn, were associated with both ADHD symptoms and depressive symptoms, indicating that the associations between ADHD and depressive symptoms could be explained by socioenvironmental stressors and emotional dysregulation. These findings should inform future studies focusing on the prevention of depression in the context of ADHD. In chapter 5, which is focused on etiology, we evaluate

whether there is an enrichment of deleterious spontaneous rare variants in ADHD. We performed whole-exome sequencing of 152 parent-offspring trios with ADHD and identified a relative risk of 1.55 (95% confidence interval [CI] 1.02, 2.30). By combining our results with a case-control study involving more than 3,000 individuals with ADHD and 5,000 controls, we identified the lysine demethylase 5B (*KDM5B*) gene as a high-confidence risk gene for ADHD. These results contribute new information about the genetic architecture of ADHD and highlight the potential of the methodology that we employed to identify new risk genes in future studies. In Chapters 6 through 8, which are focused on pharmacotherapy, we investigate the effects of stimulants on the management of ADHD across development. Specifically, we conducted three systematic reviews and meta-analyses of randomized placebo-controlled clinical trials. In preschoolers, we demonstrated that stimulants had a moderate effect size in reducing ADHD symptoms (standardized mean difference 0.59, 95% CI 0.41, 0.77), reinforcing that these medications should be considered as an option in the treatment of ADHD in this population. In school-aged children and adolescents, we demonstrated that optimizing doses with escalation, as necessary and tolerated, up to the maximum limits licensed by regulatory agencies (e.g., the FDA) ensured greater reductions in ADHD symptoms and lower risks of discontinuing the treatment, reinforcing the importance of this practice in the treatment of ADHD in this age group. Lastly, in adults, we demonstrated that doses above the limits licensed by the FDA may not have favorable risk-benefits, and thus, practitioners should consider such high doses cautiously being mindful that additional gains in ADHD symptom reductions may be small with further increments in doses beyond licensed limits. In conclusion, the studies presented in this thesis generated advances in the current state of knowledge about several relevant aspects of ADHD. The results will contribute to the planning of services and prioritization of resources in health systems, development of new therapeutic strategies and optimization of pharmacological interventions available in the current scenario for the treatment of ADHD throughout development.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 3.1 – <i>Forest plot</i> para prevalência do TDAH em crianças e adolescentes considerando estudos até 2013 _____	58
Figura 3.2 – <i>Forest plot</i> para prevalência do TDAH em crianças e adolescentes considerando estudos até 2006 _____	59
Figura 4.1 – Gráficos de redes para traços do neurodesenvolvimento na infância _____	74
Figura 4.2 – Associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional na infância e sintomas de depressão ao longo do desenvolvimento, e sua magnitude _____	75
Figura 4.3 – Gráficos de redes para traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais e desregulação emocional na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento _____	76
Figura 5.1 – Taxas de mutações raras e ultra-raras em indivíduos com TDAH e controles _____	88
Figura 5.2 – Manhattan plot ilustrando resultados da análise TADA combinando variantes espontâneas do nosso estudo e resultados de variantes do estudo independente de caso-controle _____	91
Figura 6.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos _____	100
Figura 6.2 – <i>Forest plot</i> para eficácia de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares _____	102
Figura 6.3 – Gráfico de funil para a eficácia de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares _____	103
Figura 6.4 – <i>Forest plot</i> para aceitabilidade de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares _____	104
Figura 7.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos _____	118
Figura 7.2 – Curvas de dose-resposta para estudos com metilfenidato _____	127

Figura 7.3 – Análise de evidência indireta comparando estudos de doses flexíveis contra estudos doses fixas através do placebo para estudos com metilfenidato	128
Figura 7.4 – Curvas de dose-resposta para estudos com anfetaminas	131
Figura 7.5 – Análise de evidência indireta comparando estudos de doses flexíveis contra estudos doses fixas através do placebo para estudos com anfetaminas	132
Figura 8.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos	142
Figura 8.2 – Gráfico de semáforo ilustrando risco de viés dos estudos incluídos para o desfecho primário (eficácia)	148
Figura 8.3 – Curvas de dose-resposta para metilfenidato	151
Figura 8.4 – Estimativas da meta-análise de rede comparando doses de estimulantes acima das recomendações do FDA versus dentro dessas recomendações	152
Figura 8.5 – Curvas de dose-resposta para anfetaminas	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Variáveis incluídas no estudo para cada uma das coortes _____	65
Tabela 4.2 – Correlações bivariadas entre traços do neurodesenvolvimento na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento _____	78
Tabela 5.1 – Taxas de mutação raras e ultra-raras em indivíduos com TDAH e controles _____	89
Tabela 5.2 – Mutações PTVs e Mis-D identificadas em casos de TDAH _____	90
Tabela 6.1 – Característica dos estudos incluídos _____	101
Tabela 6.2 – Risco de viés dos estudos incluídos _____	101
Tabela 7.1 – Fatores de conversão utilizados para calcular equivalentes de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas _____	114
Tabela 7.2 – Característica dos estudos incluídos _____	119
Tabela 7.3 – Risco de viés dos estudos incluídos _____	122
Tabela 8.1 – Característica dos estudos incluídos _____	143
Tabela 8.2 – Resultados por dose após conversão de diferença de média padronizada e razão de chances para valores interpretáveis clinicamente _____	153

LISTA DE SIGLAS

AACAP	Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência
AAP	Academia Americana de Pediatria
AIC	Critério de Informação de Akaike
ADHD-RS	Escala de sintomas de TDAH
ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BF	Fator de Bayes
BIC	Critério de Informação Bayesiano
CADDRA	Aliança Canadense de Recursos em TDAH
CAT3	<i>Cognitive abilities test</i>
CAST	Teste do espectro autista
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CCC	Checklist de Comunicação das Crianças
CENTRAL	Registro central de ensaios randomizados da Cochrane
CID	Classificação internacional de doenças
CPRS-R	Escala de Conners para pais - revisada
DALYs	Anos de vida saudável perdidos
DAWBA	<i>Development and Well-Being Assessment</i>
DMP	Diferença de médias padronizada
DP	Desvio padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EAGG	Grupo Europeu de Diretrizes para o TDAH
ECRC	Ensaio clínico randomizado controlado
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
FDR	Taxa de falso positivos
GBD	Estudo de Carga de Doença Global
GGM	Modelo gráfico de Gauss

GRADE	Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises
GWAS	Estudo de associação do genoma completo
ICTRP	Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratamento
KS	Etapas chave
MAF	Frequência do alelo menor
Mis-D	Variantes de sentido trocado MPC > 2
MPC	<i>Missense badness, Polyphen-2, and constraint</i>
MTA	Estudo do Tratamento Multimodal do TDAH
NCS-R	Enquete de Comorbidades Nacional – Replicação
NICE	Instituto Nacional para Saúde e Excelência no Cuidado
NNH	Número necessário para causar dano
OSF	<i>Open Science Framework</i>
PIA	Psiquiatria da infância e adolescência
PIAT	<i>Peabody Individual Achievement Test</i>
PTV	Variantes de perda de função
QI	Quociente de inteligência
RC	Razão de chances
RRC	Razão de razão de chances
RR	Risco relativo
SCDC	<i>Social-communication disorder checklist</i>
SDC	Síndrome do Desengajamento Cognitivo
SDQ	Questionário de Capacidades e Dificuldades
SDQ-DP	Desregulação emocional
SDQ-PP	Problemas com os colegas
sMFQ	<i>Short Moods & Feelings Questionnaire</i>
SNAP	Escala de Swanson, Nolan & Pelham

SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TADA	<i>Transmission and De novo Association test Analysis</i>
TDAH	Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade
TEDS	<i>Twins Early Development Study</i>
VPC	Coeficiente de partição de variância
WHO	Organização Mundial de Saúde
WISC-III	Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – 3ª Edição
WORD	<i>Wechsler Objective Reading Dimensions</i>
YCGA	<i>Yale Center for Genomic Analysis</i>
YCSC	<i>Child Study Center</i> da Universidade de Yale

SUMÁRIO

1 O TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE	30
1.1 Contexto	30
1.2 Diagnóstico	33
1.3 Epidemiologia	36
1.4 Etiologia	39
1.5 Terapêutica	41
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	47
2.1 Estudos sobre epidemiologia e apresentação clínica	47
2.2 Estudo sobre etiologia	48
2.3 Estudos sobre terapêutica	48
3 REANÁLISE CRÍTICA DOS DADOS DO GBD2019: UMA PERSPECTIVA BASEADA NOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.	51
3.1 Métodos	51
3.1.1 Identificação de estudos	51
3.1.2 Seleção de estudos	51
3.1.3 Extração de dados	52
3.1.4 Análises estatísticas	52
3.2 Resultados	53
3.3 Discussão	53
4 REDES DE TRAÇOS DO NEURODESENVOLVIMENTO, FATORES SOCIOAMBIENTAIS, DESREGULAÇÃO EMOCIONAL NA INFÂNCIA E SINTOMAS DE DEPRESSÃO AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO EM DUAS COORTES DO REINO UNIDO.	58
4.1 Métodos	58
4.1.1 Desenho do estudo, contexto e participantes	58
4.1.2 Variáveis, fontes de informação e instrumentos	59
4.1.2.1 Sintomas de TDAH	60
4.1.2.2 Sintomas autistas	62
4.1.2.3 Capacidade cognitiva geral	63
4.1.2.4 Capacidade comunicacional	64
4.1.2.5 Capacidade de aprendizagem	64
4.1.2.6 Desregulação emocional	65
4.1.2.7 Relacionamento com os pares	65
4.1.2.8 Competência acadêmica	66
4.1.2.9 Sintomas depressivos	66
4.1.3 Análises estatística	66
4.2 Resultados	69

4.2.1	<i>Traços de neurodesenvolvimento</i>	69
4.2.2	<i>Traços de neurodesenvolvimento e estressores socioambientais, desregulação emocional</i>	69
4.2.3	<i>Traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos</i>	73
4.2.4	<i>Estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas depressivos</i>	73
4.2.5	<i>Análises de sensibilidade</i>	75
4.3	Discussão	75
4.3.1	<i>Limitações</i>	77
5	O IMPACTO DE VARIANTES CODIFICANTES DELETÉRIAS ESPONTÂNEAS NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: SEQUENCIAMENTO DE EXOMA COMPLETO DE TRIOS DE PAIS-CRIANÇAS COM TDAH.	79
5.1	Métodos	79
5.1.1	<i>Participantes</i>	79
5.1.2	<i>Sequenciamento e identificação de variantes</i>	80
5.1.2.1	<i>Identificação de variantes espontâneas</i>	80
5.1.3	<i>Controle de qualidade</i>	81
5.1.4	<i>Análise de taxas de variação</i>	81
5.1.5	<i>Análise TADA</i>	82
5.2	Resultados	83
5.2.1	<i>Análise de taxa de variação</i>	83
5.2.2	<i>Análise TADA</i>	83
5.3	Discussão	88
5.3.1	<i>Limitações</i>	89
6	EFICÁCIA DOS ESTIMULANTES PARA TDAH EM PRÉ-ESCOLARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	90
6.1	Métodos	90
6.1.1	<i>Identificação de estudos elegíveis</i>	90
6.1.2	<i>Seleção de estudos elegíveis</i>	91
6.1.3	<i>Extração de dados</i>	92
6.1.4	<i>Desfechos terapêuticos</i>	92
6.1.5	<i>Análises estatísticas</i>	93
6.1.6	<i>Avaliação do risco de viés e qualidade de evidência</i>	94
6.1.7	<i>Avaliação da robustez das análises primárias</i>	95
6.2	Resultados	95
6.2.1	<i>Seleção de estudos e características dos estudos incluídos</i>	95
6.2.2	<i>Eficácia</i>	96
6.2.3	<i>Aceitabilidade</i>	99
6.3	Discussão	100
6.3.1	<i>Limitações</i>	101
7	OS EFEITOS DE DOSES DE ESTIMULANTES, E ESTRATÉGIAS DE DOSAGEM, NOS DESFECHOS TERAPÊUTICOS DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA META-ANÁLISE	103

7.1 Métodos	103
7.1.1 Identificação de estudos elegíveis	103
7.1.2 Seleção de estudos elegíveis	104
7.1.3 Extração de dados	105
7.1.4 Desfechos terapêuticos	106
7.1.5 Cálculo de doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas	107
7.1.6 Análise estatística	109
7.1.7 Avaliação de risco de viés e robustez das análises primárias	112

7.2 Resultados	113
7.2.1 Seleção de estudos e características dos estudos incluídos	113
7.2.2 Metilfenidato	121
7.2.2.1 Eficácia	121
7.2.2.2 Tolerabilidade	121
7.2.2.3 Aceitabilidade	122
7.2.2.4 Análises de sensibilidade	122
7.2.3 Anfetaminas	125
7.2.3.1 Eficácia	125
7.2.3.2 Tolerabilidade	125
7.2.3.3 Aceitabilidade	126
7.2.3.4 Análises de sensibilidade	126

7.3 Discussão	128
7.3.1 Limitações	131

8 DESFECHOS TERAPÊUTICOS COM DOSES LICENCIADAS E NÃO LICENCIADAS DE ESTIMULANTES PARA ADULTOS COM TDAH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE **132**

8.1 Métodos	132
8.1.1 Identificação de estudos elegíveis	132
8.1.2 Seleção de estudos elegíveis	133
8.1.3 Extração de dados	134
8.1.4 Desfechos terapêuticos	134
8.1.5 Cálculo de doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas	134
8.1.6 Análise estatística	135
8.1.7 Avaliação de risco de viés e robustez das análises primárias	136

8.2 Resultados	137
8.2.1 Seleção de estudos e características dos estudos incluídos	137
8.2.2 Metilfenidato	145
8.2.2.1 Eficácia	145
8.2.2.2 Tolerabilidade	145
8.2.2.3 Aceitabilidade	146
8.2.2.4 Heterogeneidade, incoerência e análises de sensibilidade	146
8.2.3 Anfetaminas	151
8.2.3.1 Eficácia	151
8.2.3.2 Tolerabilidade	151
8.2.3.3 Aceitabilidade	151
8.2.3.4 Heterogeneidade, incoerência e análises de sensibilidade	152

8.3 Discussão	154
8.3.1 Limitações	156
9 CONCLUSÃO	159
REFERÊNCIAS	163
APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 3	181
A.1 Termos de busca adotados pelo GBD para as bases de dado online	181
APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 4	182
B.1 Dados faltantes para cada variável em cada uma das coortes	182
B.2 Fatores de Bayes para cada par de variáveis	182
B.3 Análises de sensibilidade	185
B.3.1 Diminuindo a escala do desvio padrão a priori da correlação parcial	185
B.3.1.1 Traços do neurodesenvolvimento	185
B.3.1.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão	186
B.3.2 Aumentando a escala do desvio padrão a priori da correlação parcial	187
B.3.2.1 Traços do neurodesenvolvimento	187
B.3.2.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão	188
B.3.3 Apenas dados 'completos'	189
B.3.3.1 Traços do neurodesenvolvimento	189
B.3.3.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão	190
B.3.4 Ajustando para idade na coleta e sexo	191
B.3.4.1 Traços do neurodesenvolvimento	191
B.3.4.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão	192
APÊNDICE C – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 5	193
APÊNDICE D – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 6	196
D.1 Termos de busca adotados em cada base de dados	196
D.1.1 PubMed	196
D.1.2 Embase	196
D.1.3 CENTRAL	197
D.1.4 ICTRP	197
D.2 Resultados análises de sensibilidade	197
D.2.1 Exclusão de estudos de alto risco de viés	197
D.2.2 Exclusão de estudos com menos de duas semanas de duração	198
D.2.3 Exclusão de estudos que exigiram psicoterapia prévia antes da randomização	198
D.2.4 Exclusão de estudos cruzados	199
APÊNDICE E – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 7	200
E.1 Termos de busca adotados em cada base de dados	200
E.1.1 BIOSIS Preview	200
E.1.2 EMBASE	200

E.1.3 ERIC	201
E.1.4. <i>International Clinical Trial Registry Platform (WHO ICTRP)</i>	202
E.1.5 MEDLINE	203
E.1.6 ProQuest Dissertations & Theses: UK & Ireland and ProQuest Dissertations & Theses A&I	204
E.1.7 PsycINFO	205
E.1.8 PubMed	206
E.1.9 SINGLE	206
E.1.10 The Cochrane Library	207
E.1.11 Web of Science	208

E.2 Valores de critérios para determinar melhor modelo de dose-resposta _____ 209

E.3 Análises de sensibilidade _____ 210

E.3.1 Nós nos percentis 25°, 50° e 75°	210
E.3.2 Apenas estudos com baixo risco de viés	211
E.3.3 Apenas estudos com braços paralelos	212
E.3.4 Apenas estudos com doses determinadas em mg/d	213
E.3.5 Apenas estudos sem psicoterapia concomitante	214
E.3.6 Apenas estudos com mais de duas semanas de duração	215
E.3.7 Ajustes das análises de evidência indireta para possíveis confundidores com diferenças significativas na distribuição entre estudos de doses flexíveis e estudos de doses fixas.	216

APÊNDICE F – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 8 _ 217

F.1 Conversão de tamanhos de efeitos _____ 217

F.1.1 Diferença de média padronizada	217
F.1.2 Razão de chances	217

F.2 Avaliação de transitividade _____ 218

F.2.1 Metilfenidato	219
F.2.2 Anfetaminas	219

F.3 Análises de dose-resposta aceitabilidade _____ 219

F.3.1 Metilfenidato	219
F.3.2 Anfetaminas	220

F.4 Valores de incoerência _____ 221

F.4.1 Global	221
F.4.2 Local	221

F.5 Análises de sensibilidade _____ 222

F.5.1 Metilfenidato	222
F.5.1.1 Nós nos percentis 25°, 50° e 75°	222
F.5.1.2 Apenas estudos de baixo ou algum risco de viés	223
F.5.1.3 Sem estudos cruzados	224
F.5.2 Anfetaminas	225
F.5.2.1 Nós nos percentis 25°, 50° e 75°	225
F.5.2.2 Apenas estudos de baixo ou algum risco de viés	226
F.5.2.3 Sem estudos cruzados	227

Introdução

1 O TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

1.1 Contexto

A saúde mental e os transtornos mentais são tópicos de considerável interesse na sociedade (1, 2) e na comunidade médica e científica. (3) O Estudo de Carga de Doença Global (GBD), um esforço sistemático para determinar o impacto da perda de saúde por processos de doenças, lesões e fatores de risco, reportou em sua última edição que estes transtornos acometeram 970.1 milhões de pessoas e foram responsáveis por ~5% dos anos de vida saudável perdidos (DALYs) em 2019. (4) Ao longo das últimas décadas, tratamentos psicoterápicos e psicofarmacológicos para diversos transtornos psiquiátricos tiveram eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC) de curta duração. (5) No entanto, há evidência limitada de eficácia ao longo prazo dessas intervenções (5) e os esforços para sua disseminação e implementação na prática clínica rotineira têm se mostrado insuficientes, já que ao menos metade daqueles acometidos não têm acesso a tais intervenções. (6, 7) Assim, apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento dos transtornos mentais nas últimas décadas, (8) seu impacto na saúde mundial em 2019 foi similar àquele observado em 1990. (4)

Os transtornos mentais frequentemente se manifestam pela primeira vez na infância e adolescência (9-11) e acarretam considerável prejuízo ao bem-estar e desenvolvimento socioeconômico na vida adulta, (12) mesmo quando não persistem nessa fase da vida. (13) Perante a hipótese de que intervenções na infância podem ser um método eficiente para prevenir doenças na vida adulta e reduzir custos de saúde, (14) com alguma evidência a favor desta teoria em outras áreas do conhecimento, (15) o interesse na infância e adolescência aumentou de maneira considerável nos últimos anos, ainda que a disciplina da Psiquiatria da Infância e Adolescência (PIA) continue sendo mal atendida tanto do ponto de vista clínico (16) quanto científico. (17) Nesse cenário, pesquisadores médico-cientistas e estudos voltados para os transtornos mentais típicos da infância e adolescência, por exemplo os transtornos do neurodesenvolvimento, são de extrema importância.

“Transtornos do neurodesenvolvimento” é um termo guarda-chuva usado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5) (18) para descrever um grupo de transtornos que se manifestam durante o período inicial

do desenvolvimento, frequentemente na época pré-escolar, e que são caracterizados por dificuldades no desenvolvimento típico, ocasionando prejuízos sociais, acadêmicos ou funcionais. O DSM-5 adota uma abordagem categorial ao tentar “esculpir a natureza em suas juntas” (19) e classifica os seguintes transtornos psiquiátricos como diagnósticos distintos no capítulo dos “Transtornos do neurodesenvolvimento”: o transtorno do espectro autista (daqui em diante, autismo), o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno do desenvolvimento intelectual, transtornos da comunicação, transtornos específicos da aprendizagem e transtornos motores, incluindo os transtornos do tique. Os diagnósticos são necessários para informar o processo de tomada de decisão na prática clínica, que é naturalmente categorial. (20) No entanto, esse sistema nosológico apresenta limitações. Diversos estudos sugerem que as dificuldades do neurodesenvolvimento estão distribuídas em um contínuo ao longo da população geral e não há um limiar claro a partir do qual a delimitação do transtorno do neurodesenvolvimento deve ser feita. (21) Ademais, intrigantemente, diferentes transtornos do neurodesenvolvimento frequentemente ocorrem em um mesmo indivíduo em uma proporção maior do que a esperada com base nas taxas de prevalência desses transtornos na população geral (ou seja, apresentam alta comorbidade), (22) o que limita a validade da conceitualização desses transtornos como entidades diagnósticas distintas. Por essa razão, os transtornos do neurodesenvolvimento são frequentemente agrupados e considerados como objeto único de estudo. Não obstante, em razão de diferenças no curso longitudinal e desfechos terapêuticos – pilares da classificação psiquiátrica (23) – entre os diferentes transtornos do neurodesenvolvimento, o estudo de diagnósticos específicos, por exemplo o TDAH, também é apropriado para avançar o conhecimento.

Eu tenho me dedicado ao estudo dos transtornos do neurodesenvolvimento há aproximadamente 6 anos, a partir do estágio de pesquisa no exterior de 9 meses que realizei durante o período de graduação em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fui estudante visitante no *Child Study Center* da Universidade de Yale (YCSC) nos Estados Unidos da América (EUA), onde fui “contaminado irreversivelmente pelo vírus da pesquisa e da ciência para o qual não há vacinação nem medicação”. (24) Ao retornar ao Brasil, retomei a graduação em Medicina e ingressei na Iniciação Científica como aluno do Prof. Dr. Guilherme

Vanoni Polanczyk. Nesse período, aprofundi os estudos nos transtornos do neurodesenvolvimento, em particular o TDAH, tópico dos estudos discutidos nesta tese. Nos anos seguintes, durante a Iniciação Científica e em colaboração com o grupo do YCSC, adquiri conhecimentos, habilidades e boas práticas científicas que seriam posteriormente utilizados nos estudos apresentados nesta tese. (25-29) Após concluir a graduação, ingressei no Curso de Doutorado para continuar a me dedicar integralmente à pesquisa científica no campo dos transtornos do neurodesenvolvimento. A maioria dos estudos que realizei e que estão incluídos nesta tese são de relevância clínica imediata, já que esta é uma preocupação que assumi considerando minha formação como médico. Ao longo dos últimos anos, também desenvolvi interesse pelo estudo da genética na expectativa de que avanços no conhecimento etiológico eventualmente levarão a melhorias no cuidado dos pacientes que vivem com transtornos psiquiátricos. (30) Assim, no ano acadêmico de 2022-2023, retornei ao YCSC durante um período sanduíche de 9 meses como bolsista do programa Fulbright para iniciar meus estudos na genômica do TDAH, área na qual desejo continuar a me especializar.

O período foi marcado por diversas realizações. Tive a oportunidade de participar, principalmente em posição de liderança, de diversos estudos focados nos transtornos do neurodesenvolvimento, inclusive TDAH, (31-41) muitos dos quais foram publicados nas principais revistas científicas em Psiquiatria, por exemplo *JAMA Psychiatry*, *The American Journal of Psychiatry*, *Molecular Psychiatry* e *The Lancet Child & Adolescent Health*. Os estudos relacionados ao TDAH serão apresentados nesta tese para consideração de obtenção do título de Doutor em Ciências. Para realização desses estudos, tive a oportunidade de colaborar, junto ao meu orientador, com inúmeros pesquisadores do Brasil (Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde), EUA (Drs. Michael Bloch, Thomas Fernandez, Emily Olfson), Reino Unido (Profs. Andrea Cipriani, Samuele Cortese, Thalia Eley, Anita Thapar) e Japão (Prof. Toshi Furukawa), que contribuíram de diversas formas para o meu crescimento. Durante esse período, também recebi reconhecimentos importantes: fui convidado para integrar o corpo de editores afiliados (juniores) do *The Journal of Child Psychology & Psychiatry* e fui agraciado com o prêmio *2023 Paramjit Toor Joshi, MD, International Scholars Award* da Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência “em reconhecimento ao meu futuro promissor como um líder internacional na PIA”.

O período de doutorado foi extremamente rico, durante o qual aprofundei meu conhecimento específico em TDAH, minhas capacidades de análises de dados, escrita científica e organização para trabalhar com vários grupos de pesquisa e meus relacionamentos com pesquisadores líderes na área no Brasil e no exterior. Também adquiri uma visão crítica do processo científico e pesquisa de maneira geral, que me ajudam a compreender melhor onde os estudos que realizei se inserem na estrutura de conhecimento da área onde atuo. As conquistas intelectuais desse período me colocam em uma posição privilegiada: me identifico como um pesquisador jovem na área dos transtornos do neurodesenvolvimento! No entanto, é claro, a jornada ainda é longa e tenho muito a aprender. As experiências, conhecimentos e relacionamentos obtidos através do Curso de Doutorado me colocam em uma posição privilegiada para continuar o treinamento em pesquisa científica na área dos transtornos do neurodesenvolvimento, à medida que sigo buscando o meu objetivo de me tornar um pesquisador independente estabelecido nessa área!

1.2 Diagnóstico

Descrições compatíveis com o TDAH foram feitas pela primeira vez em jornais científicos por George Still, o primeiro professor de Pediatria da Inglaterra. (42) Na ocasião, em 1902, Still descreveu casos de crianças que apresentavam dificuldades atencionais e pouco controle inibitório sobre seus impulsos. (43) Curiosamente, apesar de a referência a sintomas de desatenção e hiperatividade-impulsividade ser clara, a preocupação principal de Still se encontrava nos “déficits de controle moral”, termo utilizado pelo autor para descrever comportamentos agressivos e desafiadores que essas crianças também apresentavam.

Atualmente, o TDAH é o termo adotado no DSM-5 e na Classificação Internacional de Doenças – 11ª Edição (CID-11) (44) para descrever o transtorno caracterizado por um persistente padrão elevado de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que tipicamente se manifesta precocemente na infância e é considerado inapropriado para a fase do desenvolvimento, acarretando sofrimento e prejuízos funcionais em diferentes contextos da vida do indivíduo. (45-47).

Especificamente, de acordo com o DSM-5, (18) o diagnóstico do TDAH deve ser realizado se o paciente preencher os seguintes critérios:

- a) Presença de seis* (ou mais) sintomas de desatenção e/ou seis* (ou mais) sintomas de hiperatividade-impulsividade que persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com a fase do desenvolvimento;
- b) Início de vários sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade antes dos 12 anos de idade;
- c) Presença de vários sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade em no mínimo dois cenários, por exemplo em casa e na escola;
- d) Interferência direta dos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade no funcionamento, por exemplo atividades sociais e acadêmicas/profissionais, e no desenvolvimento;
- e) Os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

Os sintomas de desatenção e hiperatividade-impulsividade se manifestam de diferentes maneiras. A desatenção é caracterizada na dificuldade em iniciar tarefas e manter-se engajado para concluí-las, particularmente aquelas que requerem esforço mental por período prolongado. É comum que indivíduos com TDAH distraiam-se facilmente com estímulos no ambiente, podendo esquecer compromissos, objetos, por exemplo carteiras e chaves, e até mesmo apresentar dificuldade para escutar o que é dito por outra pessoa. A hiperatividade-impulsividade é caracterizada na inquietude e na incapacidade de permanecer parado, por exemplo frequentemente mexendo as mãos e os pés quando sentado em uma cadeira. É comum que indivíduos com TDAH falem de maneira excessiva (48) e deixem escapar respostas antes mesmo que a pergunta tenha sido concluída. Também frequentemente apresentam dificuldades em esperar sua vez, por exemplo em um jogo ou em uma conversa, e podem interromper outras pessoas ou intrometer-se.

A determinação da presença/ausência de sintomas do TDAH e do prejuízo funcional relacionado a tais sintomas é fortemente influenciada pelo ambiente, aspectos culturais e diferenças nas expectativas e demandas de pais, professores, empregadores e parcerias. (49) Por exemplo, o formato de educação pré-escolar no

* Para adolescentes acima de 17 anos de idade e adultos, apenas 5 sintomas são necessários.

Brasil, caracterizado por períodos longos de brincadeira iniciada pela criança, podem dificultar a identificação de sintomas de TDAH nessa população (50); por outro lado, crianças que são mais jovens em comparação com seus colegas de classe apresentam risco elevado de receber o diagnóstico de TDAH, possivelmente por apresentarem níveis mais elevados de TDAH, que no entanto podem ser normativos quando ajustados para a idade cronológica. (51)

Indivíduos com TDAH podem apresentar predominância de sintomatologia de desatenção, hiperatividade-impulsividade ou ambos. Notoriamente, esses padrões de sintomatologia apresentam baixa estabilidade ao longo do desenvolvimento, por exemplo crianças pré-escolares que usualmente manifestam predominância de hiperatividade-impulsividade frequentemente apresentam sintomatologia de desatenção na época escolar. (52) A instabilidade das dimensões de sintomas de TDAH é intrigante, pois de maneira geral acredita-se que uma das características marcantes dos transtornos do neurodesenvolvimento seja o curso relativamente persistente da sintomatologia, ainda que sujeita a mudanças ao longo do desenvolvimento, o que contrasta com o padrão episódico observado em outros transtornos mentais, por exemplo os transtornos depressivos. (22, 53)

Curiosamente, estudos recentes demonstram que para ao menos um subgrupo de pacientes com TDAH a presença de sintomas e prejuízo funcional relacionados ao TDAH podem seguir um padrão flutuante compatível com um padrão de relapso-remissão conforme observado nos transtornos de humor. (54-56)

Os critérios diagnósticos do DSM são baseados no racional de que a confiabilidade é o primeiro passo para a validade dos diagnósticos psiquiátricos, (57) conforme ilustrado nos ensaios de campo que avaliam a sua performance. (58, 59) No entanto, as decisões dos grupos de trabalho do DSM refletem um consenso de especialistas, (60) e é claro que as categorias arbitrárias – com algum grau de assistência por dados científicos – não são capazes de representar toda a complexidade de manifestações psicopatológicas que indivíduos que preenchem os critérios para o TDAH apresentam.

De fato, o TDAH é reconhecidamente heterogêneo e diferentes sintomas e sinais que não são capturados nos critérios diagnósticos são comuns e possíveis marcadores de subgrupos no TDAH. (61) Por exemplo, sintomas emocionais, como irritabilidade e outras manifestações de suscetibilidade a raiva e baixa tolerância à frustração, acometem cerca de 20-50% das crianças com TDAH e estão

frequentemente associados a considerável prejuízo funcional (62); a Síndrome do Desengajamento Cognitivo (SDC) (previamente conhecida como “ritmo cognitivo lento”), caracterizada por divagações excessivas (*mind-wandering*), confusão, sonolência e lentificação comportamental, representa um padrão distinto dos sintomas cardinais do TDAH, (63) mas está presente em cerca de 25-40% das crianças com esse transtorno. (64)

Ademais, ainda que a determinação do TDAH de maneira categorial seja essencial para a tomada de decisão na prática clínica, de maneira semelhante a outros acometimentos à saúde, por exemplo a hipertensão arterial, os sintomas de TDAH podem ser entendidos como traços distribuídos de maneira contínua na população sem haver clara evidência de um ponto de corte a partir do qual gravidade de sintomas estaria invariavelmente relacionada com prejuízo funcional. (65) De fato, indivíduos que apresentam sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade clinicamente relevantes, mas não preenchem critério diagnóstico para o TDAH, apresentam maiores riscos de desfechos negativos em diferentes domínios funcionais ao longo da vida. (66) Assim, o estudo dos traços de TDAH na população geral também pode contribuir para o conhecimento sobre o TDAH em populações clínicas.

1.3 Epidemiologia

O TDAH representa o transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância e adolescência, e figura como um dos transtornos psiquiátricos mais comuns nessa fase do desenvolvimento. (67) No Brasil, estudos epidemiológicos conduzidos no Sudeste (São Paulo), Sul (Rio Grande do Sul) e Nordeste (Bahia) com amostras probabilísticas de crianças e adolescentes entre 5 e 14 anos de idade indicam que a prevalência do TDAH se encontra entre 4% e 8%, (68-72) com alguns estudos sugerindo taxas menores (~1%) (73, 74) em parte por adotarem critérios mais restritivos em relação à presença de impacto funcional e sofrimento. De maneira similar, um estudo epidemiológico em adultos jovens de 18 e 19 anos do Sul (Rio Grande do Sul) do Brasil indica que a prevalência do TDAH é 3.5% nessa fase do desenvolvimento. (75) Estes dados nacionais encontram-se em concordância com àqueles observados em estudos epidemiológicos em populações de outros países. Em crianças e adolescentes, em uma meta-análise incluindo 107

estudos e 171756 indivíduos, Polanczyk et al., (76) calcularam que a prevalência estimada do TDAH ao agregar dados de todos os estudos era ~5.4%; em adultos, uma meta-análise recente incluindo 20 estudos e 107282 indivíduos reportou que a prevalência estimada de TDAH seria 2.6%. (77)

Curiosamente, na última edição do GBD, publicada em 2022, a prevalência estimada do TDAH usando o padrão de idade mundial do GBD foi de apenas 1.13% em 2019; em crianças e adolescentes (idade < 20 anos) e adultos jovens (idade 20-24), a prevalência de TDAH foi 2.04% e 1.67%, respectivamente. Assim, os dados do GBD indicam que a prevalência calculada por este estudo na verdade foi aproximadamente metade da prevalência do TDAH encontrada em estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil e demais países do mundo. A razão exata para essa discrepância não é clara. Por um lado, é possível que a prevalência do TDAH conforme determinada por meta-análises tradicionais (76, 77) seja inflada pela inclusão de estudos que determinam a presença de ‘casos’ de TDAH com base em contagem de sintomas apenas, sem exigir documentação da presença de impacto funcional associado a tais sintomas. No entanto, por outro lado, existe preocupação em relação à metodologia adotada pelo GBD, que se utiliza de uma ferramenta de meta-regressão Bayesiana para realizar diferentes ajustes e imputar dados, através de previsões, para países onde estudos epidemiológicos não existem. (78, 79)

De maneira similar ao que é observado em outros transtornos do neurodesenvolvimento, (80, 81) crianças com TDAH frequentemente apresentam redução na sintomatologia cardinal de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade com a entrada na vida adulta; apenas 15% das crianças seguidas até a metade da terceira década de vida mantêm o diagnóstico de TDAH conforme determinado pelo DSM. (82) A discrepância entre as estimativas de prevalência do TDAH em crianças e adultos considerando que a maioria das crianças não mantêm diagnóstico ao longo do desenvolvimento levou à hipótese de que, para alguns indivíduos, o TDAH na verdade poderia se manifestar inicialmente após os 12 anos de idade, e, eventualmente, na vida adulta, com algum grau de evidência científica em suporte dessa hipótese no Brasil (83) e em outros países. (84-86)

No entanto, apesar da redução dos níveis de sintomas de TDAH observada ao longo do desenvolvimento, (87) é claro que as crianças com TDAH não conseguem simplesmente “superar” as consequências negativas deste transtorno

psiquiátrico à medida que envelhecem e se tornam adultas. Ainda que a persistência do diagnóstico formal de acordo com os critérios diagnósticos seja relativamente baixa, cerca de 50% das crianças com TDAH mantêm níveis de sintomas associados com prejuízo funcional quando adultas. (82) Ademais, as crianças com TDAH estão em risco aumentado de desenvolver outros transtornos psiquiátricos ao longo do desenvolvimento, com pelo menos 2 vezes o risco de indivíduos com desenvolvimento típico para a comorbidade com o transtorno bipolar, (88) os transtornos psicóticos não afetivos (89) e a depressão. (90) Em relação à depressão especificamente, há preocupação de que indivíduos com TDAH apresentem risco aumentado para início precoce, (91) no final da infância e início da adolescência em oposição ao final da adolescência e início da vida adulta como tipicamente observado na população geral, (92) assim como maior gravidade de sintomas, pior funcionamento (93) e possível resistência aos tratamentos farmacológicos de primeira-linha, (94) ou seja inibidores de recaptura de serotonina. (95, 96)

Considerando que a depressão é uma das comorbidades mais comuns em indivíduos com TDAH ao longo do desenvolvimento, (97) há considerável interesse em entender quais são os fatores que explicam a alta frequência desses dois transtornos psiquiátricos, acima da taxa esperada com base nas suas estimativas de prevalência na população geral, em um mesmo indivíduo. Existem diversas hipóteses não mutuamente exclusivas. (98) É possível que TDAH e depressão compartilhem fatores de risco comuns, particularmente genéticos dado que a correlação de polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNP) associados ao TDAH e SNP associados à depressão é alta e estatisticamente significativa. (99) Por outro lado, porque as primeiras manifestações do TDAH geralmente aparecem no primeiro ano de vida e o primeiro episódio de depressão costuma ocorrer apenas na terceira década de vida, é possível que TDAH *cause* depressão. Estudos epidemiológicos com desenhos ou análises específicas que permitem inferência causal, por exemplo estudos com controles de irmãos/gêmeos ou estudos de randomização mendeliana, (100, 101) corroboram a hipótese de causalidade entre TDAH e depressão.

Frente à existência de uma relação causal entre duas variáveis, é fundamental entender possíveis mecanismos que operacionalizem essa associação, pois sua identificação pode permitir o desenvolvimento de intervenções com potencial para prevenção e, possivelmente tratamento, da depressão no contexto do TDAH. Crianças com TDAH estão sujeitas a maior exposição a uma gama de

estressores socioambientais, como por exemplo dificuldades escolares, dificuldades nos relacionamentos com os amigos e pais, bullying e maus tratos, e esses estressores por sua vez podem contribuir para o desenvolvimento de depressão no contexto do TDAH. De fato, existe alguma evidência de estudos longitudinais baseados em amostras populacionais de que a associação entre traços de TDAH e sintomas depressivos pode ser explicada por dificuldades com os colegas e baixo desempenho escolar. (102, 103) No entanto, achados divergentes também foram encontrados. (104)

1.4 Etiologia

Estudos indicam que fatores genéticos apresentam papel importante na etiologia do TDAH. Estudos comparando a taxa de TDAH entre membros da família de indivíduos com TDAH e membros da família de indivíduos sem TDAH (controle) indicam um risco cinco a dez vezes maior de TDAH nos primeiros em relação aos segundos. (105) Embora fatores genéticos ou ambientais compartilhados pudessem explicar essa associação, estudos com gêmeos indicam uma herdabilidade média, ou seja, o grau de variação do TDAH que é atribuído à variação genética, de 70% a 80% conforme determinado em mais de 30 estudos de gêmeos. (106) Assim, TDAH na verdade encontra-se entre um dos transtornos psiquiátricos com maior herdabilidade, (107) justificando o estudo da genética na tentativa de descobrir fatores etiológicos. Curiosamente, fatores ambientais tipicamente associados ao TDAH, (108) por exemplo uso de cigarro na gestação e a exposição a adversidades no período perinatal parecem, ao menos em algum grau, serem achados geneticamente confundidos, (109, 110) ou seja, fatores genéticos compartilhados acarretam tanto TDAH quando exposição a esses 'fatores de risco'. (111)

Apesar da forte evidência de que o TDAH é altamente associado a fatores genéticos, ainda não há identificação clara de quantos ou quais genes estão associados ao TDAH. Em alguns casos, por exemplo nos indivíduos com síndrome deleção 22q11, o TDAH pode aparecer no contexto de variação prontamente identificada. (106) No entanto, como de maneira geral em psiquiatria, acredita-se que o TDAH seja um transtorno complexo, apresentando herança poligênica, sendo o risco genético elevado para o TDAH conferido através dos efeitos aditivos de variantes em diversos genes localizados em cromossomos diferentes.

Esforços iniciais para identificar quais genes estariam associados ao TDAH utilizaram-se de uma abordagem guiada por hipóteses de genes candidatos, conforme também realizado em outras condições psiquiátricas. Por exemplo, considerando que os estimulantes, medicações que agem na transmissão dopaminérgica e noradrenérgica do sistema nervoso central, apresentam alta eficácia no tratamento de TDAH (seção 1.5), pesquisadores inicialmente avaliaram o papel de genes associados a vias dopaminérgicas no TDAH, por exemplo os genes *dopamine transporter gene (DAT1)*, *D4 dopamine receptor gene (DRD4)*, entre outros. (112) No entanto, os achados de estudos de genes candidatos em psiquiatria são considerados inconsistentes (113, 114) e indicam que uma abordagem guiada por dados é a mais adequada.

Atualmente, estudos livres de hipóteses, que consideram todo o genoma para identificar genes de risco, são considerados de alta qualidade e capazes de gerar resultados de alta confiança em genética psiquiátrica. Esforços iniciais nessa linha de pesquisa têm focado na identificação de variantes comuns na população (frequência do alelo menor [MAF] > 1%) por meio de estudos de associação do genoma completo (GWAS). Recentemente, em 2018, Demontis et al., reportaram pela primeira vez os primeiros 12 *loci* no genoma associados com risco aumentado para TDAH conforme identificado em análises envolvendo mais de 20000 indivíduos casos e 35000 indivíduos controles. Esses *loci* envolveram 304 SNPs e alguns genes expressos no cérebro foram sugeridos, notavelmente nenhum dos quais havia sido previamente proposto através da metodologia do gene candidato. (115) Mais recentemente, em 2023, Demontis et al., reportaram uma reanálise dos dados originais com mais de 38000 casos e 180000 controles e identificaram 21 novos *loci* e seis dos doze *loci* identificados inicialmente; os demais seis *loci* identificados apenas no GWAS anterior apresentaram $p < 8 \times 10^{-4}$ no GWAS mais recente, e os resultados da reanálise foram considerados consistentes com a análise inicial para onze dos doze *loci* iniciais. Ao todo, 76 genes foram identificados como de risco para TDAH. (99)

No entanto, apesar do progresso recente na identificação de variantes comuns e possivelmente genes de risco no TDAH, é importante ressaltar que apenas entre 14% e 22% da variação genética do TDAH foi explicada pelas SNPs identificadas até o momento nos dois grandes estudos de GWAS. (99, 115) Existem diferentes hipóteses por trás desse achado. Por um lado, é possível que milhares de

SNPs sejam necessárias para explicar os componentes genéticos do TDAH (99); por outro lado, é possível que haja outras variantes genéticas que não são identificadas em estudos de GWAS e que apresentam relevância na etiologia do TDAH.

Variações estruturais e variantes de sequência deletérias estão associadas a outros transtornos do neurodesenvolvimento, por exemplo autismo, (116, 117) mas ainda não foram investigadas em detalhe no TDAH. Até o momento, estudos preliminares sugerem que variantes de cópia (118) e variantes de sequência deletérias (119) estão implicadas no TDAH, mas estudos adicionais com maior poder estatístico são necessários. Especificamente, porque essas variantes são raras (MAF < 1%), apenas números gigantescos de casos e controles são capazes de identificar achados estatisticamente significantes de alta confiança considerando o desenho caso-controle. Outros desenhos, por exemplo o sequenciamento de trios pais-criança, podem representar estratégia mais interessante para maximizar a identificação de genes de risco através das variantes raras no TDAH devido ao maior poder estatístico com um número menor de trios. No entanto, até o momento, poucos estudos de sequenciamento de trios de famílias com TDAH com pequenas amostras foram realizados, inclusive no Brasil. (120-122)

1.5 Terapêutica

O tratamento do TDAH é justificado não só por se tratar de um transtorno psiquiátrico comum na população de crianças, adolescentes e adultos, mas também porque ocasiona considerável sofrimento e prejuízo funcional, assim como custos sociais. Por exemplo, estudos baseados em registros populacionais da Suécia, Dinamarca e Taiwan demonstram que indivíduos com TDAH apresentam maior risco de envolvimento com acidentes, (123, 124) inclusive automobilísticos, (125) criminalidade, (126, 127) baixo nível educacional, (128) desemprego (129) e até mesmo morte. (130) Como um todo, pesquisadores estimaram que o custo adicional do TDAH por ano nos EUA seria de \$143 a 266 bilhões de dólares. (131)

De maneira geral, as medicações estimulantes (metilfenidato, anfetaminas) representam o pilar do tratamento do TDAH ao longo do desenvolvimento. (132) Os estimulantes são medicações de ação rápida e curta duração (133) cujo principal mecanismo envolve o aumento de tônus dopaminérgico no sistema nervoso central, (134) o que por sua vez corrigiria a redução crônica de dopamina no mesencéfalo e

núcleo accumbens observada em pessoas com esse transtorno. (135) Estima-se que o metilfenidato atue através da inibição de recaptura de dopamina ao estabelecer ligação covalente com os transportadores DAT. (134) Acredita-se que as anfetaminas atuem através de diferentes mecanismos, por exemplo a inibição de recaptura de dopamina e norepinefrina através da competição com os transportadores DAT e NET; a fosforilação de transportadores DAT, o que levaria a sua degradação intracelular; e o desencadeamento do efluxo de dopamina da vesícula pré-sináptica. (134)

A indústria farmacêutica investiu recursos consideráveis em pesquisa e desenvolvimento de novas formulações de estimulantes, por exemplo focando em enantiômeros de metilfenidato (d-metilfenidato) ou formulações de liberação prolongada, que estenderiam o efeito dos estimulantes ao longo do dia com apenas uma tomada da medicação no período matutino do mesmo dia ou noturno do dia anterior. (136, 137) De maneira geral, não há clara diferença de eficácia ou efetividade com as formulações de liberação prolongada quando os desfechos são mensurados ao longo de períodos de 2 a 3 meses, dado que essas diferentes formulações envolvem essencialmente os mesmos princípios ativos. Por outro lado, existe alguma evidência, p.ex., o estudo COMACS, sugerindo que a eficácia de formulações de liberação prolongada pode variar ao longo do dia a depender da proporção de medicação de liberação imediata/estendida. (138) Ainda, a facilidade posológica de uma única tomada de medicação pode facilitar a adesão e a continuidade do tratamento com os estimulantes. (139)

Diversos ECRC de metilfenidato e anfetaminas contra placebo já foram realizados para o TDAH em crianças, adolescentes e adultos. Com o objetivo de comparar a eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade de diferentes medicações, incluindo os estimulantes, para o TDAH nas crianças escolares (idade ≥ 6 anos), adolescentes e adultos, o Grupo Europeu de Diretrizes para o TDAH (EAGG), liderados por Cortese et al., (140) conduziu uma meta-análise de rede com os dados dos ECRC disponíveis na época. A meta-análise de rede é uma técnica estatística sofisticada que possibilita a avaliação de comparações entre medicações que não foram testadas diretamente em ECRC através da evidência indireta, e representa o nível máximo de evidência que deve orientar as diretrizes terapêuticas. (141) Nesta meta-análise de rede do EAGG, os estimulantes demonstraram maior eficácia, medida conforme a redução dos sintomas de TDAH em escalas preenchidas por

investigadores, pais ou professores ao longo do tratamento, em relação a outros tratamentos farmacológicos, por exemplo α -2 agonistas (clonidina, guanfacina) e atomoxetina. As anfetaminas apresentaram tamanho de efeito maior que o metilfenidato tanto para crianças escolares e adolescentes quanto para adultos. No entanto, para crianças escolares e adolescentes as anfetaminas também apresentaram menor tolerabilidade em relação ao metilfenidato. Assim, os dados do estudo do EAGG indicaram que os estimulantes devem ser utilizados como estratégia farmacológica de primeira-linha no tratamento do TDAH; para crianças escolares e adolescentes, o metilfenidato deve ser favorecido enquanto para adultos as anfetaminas podem ser utilizadas primeiro. Ademais, em crianças escolares e adolescentes, o tamanho de efeito dos estimulantes figurou entre os maiores observados na PIA. (142) Em adultos, os tamanhos de efeitos também foram maiores em relação àqueles observados para outras medicações psicotrópicas no contexto de outros transtornos psiquiátricos, por exemplo dos antidepressivos para depressão. (96)

Consistentemente, as diretrizes do Instituto Nacional para Saúde e Excelência no Cuidado (NICE) do Reino Unido recomendam o uso de estimulantes como primeira linha terapêutica no arsenal de tratamentos para crianças escolares, adolescentes e adultos com TDAH após a falha da psicoeducação e das modificações no ambiente físico, como por exemplo a troca de local do assento da escola ou a otimização de trabalho/educação com períodos curtos de foco e períodos de intervalo para 'um tempo', cujo objetivo é minimizar o impacto dos sintomas de TDAH no dia-a-dia. (143) Para crianças escolares e adolescentes, a Academia Americana de Psiquiatria Infantil (AACAP) e a Academia Americana de Pediatria (AAP) fazem recomendações similares. (144, 145)

Essas recomendações de diretrizes clínicas em parte são explicadas pela ampla evidência de eficácia dos estimulantes no TDAH em crianças escolares, adolescentes e adultos. Entretanto, é inegável que tais recomendações também se baseiam nas limitações da evidência de eficácia acerca de outras modalidades terapêuticas não farmacológicas, por exemplo o *neurofeedback*, o treino parental, e as intervenções dietéticas com restrição a certos alimentos, (146-149) já que estas ou não apresentam efeitos ou apenas têm evidência de eficácia comparativa com intervenções controle quando o desfecho é mensurado por observador não cego ao tratamento. (150, 151) No entanto, para as crianças pré-escolares, apesar de

também existirem críticas similares em relação a eficácia do treino parental, (152) o NICE e a AAP recomendam que o treino parental seja a intervenção de primeira escolha. (143, 145) As justificativas das diretrizes clínicas para essas recomendações são a alegada evidência limitada de eficácia dos estimulantes em pré-escolares e a insegurança sobre os efeitos colaterais a longo prazo dessas medicações, particularmente em relação ao crescimento. Diversos ECRC foram conduzidos com estimulantes para pré-escolares com TDAH, inclusive na nossa própria instituição, sendo a maioria publicada nos últimos anos, (50, 153-155) e de maneira geral esses estudos indicam que os estimulantes são eficazes no manejo do TDAH em crianças pré-escolares. Ademais, ainda que haja preocupação em relação a alterações no crescimento relacionadas ao uso de estimulantes com base em dados do estudo do tratamento do TDAH pré-escolar, (156) é importante ressaltar que em crianças escolares, onde existem mais estudos, a evidência disponível é divergente, com alguns estudos sugerindo efeitos negativos (157, 158) e outros não demonstrando quaisquer efeitos (159) com a possibilidade de confusão por fatores genéticos compartilhados entre altura e TDAH. (160, 161). Os impactos no crescimento parecem também ser relativamente pequenos (média de 4.6 cm), e os médicos e cuidadores devem refletir cuidadosamente acerca do risco-benefício em relação a usar uma medicação eficaz e de maneira geral segura versus possíveis reduções no crescimento. (162, 163)

Cada paciente com TDAH responde de maneira diferente em relação aos estimulantes e, por essa razão, existe consenso entre especialistas e diretrizes clínicas de que é necessário realizar a otimização do tratamento com essas medicações através do escalonamento progressivo de doses conforme a necessidade clínica, determinada pela presença de sintomas residuais de TDAH, e a tolerabilidade, determinada pela presença de eventos adversos relacionados aos estimulantes (164) que não são bem tolerados. (143-145, 165, 166) Curiosamente, apesar de existir consenso sobre a necessidade de iniciar o escalonamento com doses baixas, não há acordo em relação à dose máxima a partir da qual o escalonamento deve ser interrompido. Em crianças e adolescentes, uma grande variedade de doses máximas já foi recomendada em diferentes cenários, sem qualquer justificativa cientificamente plausível. (167) Em adultos, entidades clínicas como o NICE e a Aliança Canadense de Recursos em TDAH (CADDRA) recomendam doses máximas acima daquelas licenciadas por agências regulatórias,

como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA. (143, 168) A falta de consistência e racional científico nas justificativas de limites de doses máximas gera confusão entre médicos, cuidadores e pacientes, e pode contribuir para o uso inadequado dos estimulantes na prática clínica.

Em crianças e adolescentes, estudos baseados em amostras clínicas do 'mundo real' indicam que profissionais de saúde realizam escalonamento de doses para apenas 50-60% dos pacientes com TDAH e prescrevem doses relativamente baixas, cerca de 20 a 30 mg/d de metilfenidato e 15 a 20 mg/d de anfetaminas. (169-173). Por sua vez, este uso inadequado dos estimulantes na prática clínica com crianças e adolescentes pode levar a desfechos terapêuticos negativos no manejo do TDAH na comunidade. Por exemplo, há razoável evidência de que o tratamento com estimulantes do TDAH em crianças e adolescentes é pouco efetivo no 'mundo real', apesar da evidência de alta eficácia dessas medicações em ECRC. O estudo do tratamento multimodal do TDAH (MTA) representa o exemplo mais célebre da baixa efetividade dos estimulantes na prática clínica rotineira. O MTA foi um ECRC multicêntrico conduzido nos EUA na década de 1990. (148) Os pesquisadores do MTA recrutaram crianças entre 7 e 9.9 anos de idade com diagnóstico de TDAH de acordo com o DSM-IV e randomizaram 579 indivíduos para um dos quatro grupos de tratamento: (1) tratamento medicamentoso com estimulantes em dosagem ótima conforme determinado por protocolo de escalonamento de doses duplo-cego, placebo controlado, com cruzamento diário para diferentes doses de maneira aleatória (174); (2) tratamento comportamental com componentes de intervenção na escola, nos pais e nas próprias crianças; (3) tratamento combinado, ou seja tratamentos medicamentoso e comportamental como estratégias adjuvantes; (4) tratamento na comunidade. Notoriamente, a maioria dos indivíduos no grupo de tratamento na comunidade recebeu estimulantes, com dosagem determinada conforme o escalonamento de doses tipicamente realizado na rotina clínica. (148) Ao fim do seguimento de 14 meses, indivíduos alocados para o tratamento na comunidade apresentaram desfechos similares àqueles observados no grupo de tratamento comportamental, sugerindo que o uso da medicação na comunidade não seria diferente da alocação para o placebo em um ECRC de estimulantes, e significativamente piores em relação àqueles observados no grupo de tratamento medicamentoso e tratamento combinado. Curiosamente, os indivíduos no grupo do

tratamento na comunidade utilizaram estimulantes em doses consideravelmente menores (~50%) em relação aos grupos de tratamento medicamentoso e tratamento combinado. Posteriormente, outros estudos baseados em amostras do 'mundo real' replicarem estes achados iniciais do MTA. (175-177) Além da baixa efetividade, a falta de escalonamento de doses e a prescrição de doses relativamente baixas para crianças e adolescentes com TDAH também pode contribuir para a baixa adesão ao tratamento com estimulantes (178, 179) e possivelmente para o aumento do uso de medicações antipsicóticas no contexto do TDAH, (180-182) apesar de estas apresentarem efeitos adversos importantes em crianças/adolescentes. (183)

Em adultos, estudos baseados em registros de dados da Suécia indicam que ~40% e 50% de mulheres e homens acima de 30 anos de idade, respectivamente, recebem metilfenidato em doses acima dos limites licenciados por agências regulatórias como o FDA e a Anvisa, ou seja, *off-label*. (184) Ainda que este uso seja justificado com base nas diretrizes clínicas, não há evidência clara de que o escalonamento de doses dos estimulantes acima dos limites recomendados por agências regulatórias esteja associado com uma relação risco-benefício favorável. As recomendações das diretrizes clínicas atuais são baseadas no fato de que alguns ECRC antigos que permitiram o escalonamento de doses de estimulantes, conforme necessário e tolerado, até doses altas, acima dos limites licenciados, (185, 186) apresentaram os maiores tamanhos de efeitos considerando os ECRC disponíveis na época. (187) No entanto, desde então, outros ECRC de estimulantes com doses fixas, que permitem examinar a relação dose-resposta de maneira rigorosa, sequer confirmaram uma relação clara entre doses e desfechos terapêuticos. (188-190) Assim, é possível que adultos com TDAH sejam expostos, com razoável frequência, a doses desnecessariamente altas dos estimulantes na comunidade.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Apesar de existir considerável conhecimento em relação ao TDAH ao longo do desenvolvimento, (191) existem importantes lacunas cujo preenchimento contribuiria para avançar o conhecimento sobre a epidemiologia, apresentação clínica, etiologia e a terapêutica do TDAH. Por sua vez, esses avanços poderão contribuir para o planejamento de serviços e a priorização de recursos em sistemas de saúde; o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas; e a otimização das intervenções farmacológicas disponíveis no cenário atual para o tratamento do TDAH ao longo do desenvolvimento.

Nesta tese, serão apresentados seis estudos, com seus objetivos específicos, que foram desenvolvidos pelo candidato e seu orientador com o objetivo geral de avançar o conhecimento na área de epidemiologia, apresentação clínica, etiologia e terapêutica do TDAH.

2.1 Estudos sobre epidemiologia e apresentação clínica

Considerando as inconsistências entre os resultados do GBD2019 e os estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil e nos demais países do mundo em crianças e adolescentes, conforme determinado por revisão sistemática e meta-análise anterior do nosso próprio grupo liderada por Polanczyk et al., (76), realizamos uma reanálise crítica dos dados do GBD2019. Especificamente, buscamos determinar se essa discrepância seria atribuída a diferenças relacionadas à inclusão dos estudos, ou seja, pela inclusão na meta-análise prévia do nosso grupo de estudos que determinam a presença de ‘casos’ de TDAH com base em contagem de sintomas apenas, sem exigir documentação da presença de impacto funcional associado a tais sintomas, ou aos métodos estatísticos utilizados no GBD2019 (**Capítulo 3**).

Ainda que diferentes estudos epidemiológicos tenham indicado de maneira consistente a existência de associações entre sintomas de TDAH e sintomas depressivos conforme distribuídos na população geral, (101, 103, 192) esses estudos de maneira geral consideraram sintomas de TDAH isoladamente, e não lidaram com os efeitos de outros traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais ou desregulação emocional que tipicamente se correlacionam com

sintomas de TDAH e poderiam, por si só, explicar as associações entre sintomas de TDAH e depressão. (98) Assim, é possível que os achados prévios sobre a associação entre os sintomas de TDAH e os sintomas depressivos na população geral representem associações confundidas. Para informar estudos futuros e intervenções para prevenção de depressão no contexto do TDAH, precisamos identificar os fatores *unicamente* associados com depressão nesse contexto. O **Capítulo 4** descreve um estudo que conduzimos com o intuito de identificar associações únicas entre traços do neurodesenvolvimento (sintomas autistas e de TDAH; capacidade cognitiva geral, de aprendizagem e comunicacional), estressores socioambientais (relacionamento com pares; competência acadêmica), desregulação emocional na infância (7-11 anos) e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento (12, 16 e 21 anos) nos dados de duas coortes populacionais do Reino Unido.

2.2 Estudo sobre etiologia

Estudos de sequenciamento preliminares com desenho caso-controle (119) ou trios de pais-crianças com TDAH (120-122) indicam que variantes de sequência raras (MAF < 1%) deletérias podem estar enriquecidas no TDAH em relação a controles sem esse transtorno do neurodesenvolvimento. No entanto, estudos com números maiores de trios de pais-crianças são necessários para identificar diferenças significativas entre famílias com TDAH e controles. Assim, para preencher essa lacuna, nós conduzimos o maior estudo de sequenciamento de exoma completo envolvendo 152 trios de pais-crianças com TDAH (**Capítulo 5**).

2.3 Estudos sobre terapêutica

Ao invés de realizar novos estudos em relação ao tratamento do TDAH, o que exigiria uma quantidade de recursos financeiros e humanos consideráveis e indisponíveis na ocasião, nós utilizamos dados já disponíveis na literatura dos diversos ECRC que avaliaram os efeitos dos estimulantes contra placebo em centenas, ou milhares, de crianças pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos.

Revisões sistemáticas e meta-análises de ECRC corroboram a eficácia e o uso de estimulantes em crianças escolares, adolescentes e adultos no tratamento do

TDAH, (140) mas no momento não há estudo similar para a faixa etária pré-escolar. Revisões sistemáticas e meta-análises representam evidência robusta e confiável por compilarem dados de diferentes ECRC; estes estudos de síntese de evidências devem informar as diretrizes clínicas de entidades como o NICE. (193) Uma avaliação meta-analítica da literatura de ECRC disponível sobre estimulantes para pré-escolares pode contribuir para o reconhecimento da sua eficácia no manejo do TDAH nessa fase do desenvolvimento em edições futuras das diretrizes clínicas desta e outras instituições. Assim, conduzimos uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a evidência disponível acerca da eficácia dos estimulantes no tratamento de TDAH em crianças pré-escolares (**Capítulo 6**).

As práticas clínicas inconsistentes em relação à dosagem dos estimulantes em crianças escolares, adolescentes e adultos se devem, em parte, à falta de evidência robusta referentes às doses ótimas, e às práticas de dosagem ideais, no tratamento do TDAH em crianças escolares, adolescentes e adultos. De acordo com a Medicina de Precisão, (194) análises a nível do indivíduo seriam ideais, pois possibilitariam a identificação de doses ótimas para cada paciente. No entanto, é importante ressaltar que, em outras áreas da saúde mental onde os avanços em predição foram muito maiores do que aqueles realizados até o momento no TDAH, por exemplo no campo da depressão, (195, 196) a prática clínica ainda é baseada em um 'paciente genérico' e as decisões clínicas são informadas pelos achados de análises que consideram toda evidência disponível sobre todos pacientes que se assemelha ao máximo ao paciente que está sendo avaliado, seguindo assim o princípio da intenção de tratamento (ITT). (197) Dessa forma, ainda que as análises baseadas nos dados de ECRC a nível do grupo de tratamento não irão generalizar para todos os pacientes, estes dados podem ser utilizados para informar os pacientes, cuidadores e profissionais de saúde sobre expectativas com base em um paciente 'genérico' na ausência da evidência personalizada ideal. Assim, para investigar as associações entre doses, estratégias de dosagens de estimulantes e desfechos terapêuticos, conduzimos revisões sistemáticas e meta-análises para crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**) e adultos (**Capítulo 8**) com TDAH separadamente.

Desenvolvimento

3 REANÁLISE CRÍTICA DOS DADOS DO GBD2019: UMA PERSPECTIVA BASEADA NOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Dados publicados em coprimera autoria: Cortese S, Song M, **Farhat LC**, Yon DK, Lee SW, Kim MS, Park S, Oh JW, Lee S, Cheon KA, Smith L, Gosling CJ, **Polanczyk GV**, Larsson H, Rohde LA, Faraone SV, Koyanagi A, Dragioti E, Radua J, Carvalho AF, Il Shin J, Solmi M. Incidence, prevalence, and global burden of ADHD from 1990 to 2019 across 204 countries: data, with critical re-analysis, from the Global Burden of Disease study. *Mol Psychiatry*. 2023. No prelo. doi.org/10.1038/s41380-023-02228-3.

3.1 Métodos

3.1.1 Identificação de estudos

Nós utilizamos os estudos incluídos nas análises do GBD2019, que realizou buscas sistemáticas da literatura em três bases de dados online, Embase, PsycInfo e PubMed, até 10 de outubro de 2018. (4) Os termos utilizados nessas buscas estão descritos no Apêndice A. Não houve restrição de elegibilidade de acordo com o idioma dos estudos. As buscas foram complementadas por esforços voltados para identificação de literatura não publicada, por exemplo através da comunicação com *experts* na área do TDAH. Os estudos incluídos pelo GBD2019 estão disponíveis na base de dados de resultados do GBD2019 e foram obtidos através do website <http://ghdx.healthdata.org>.

3.1.2 Seleção de estudos

O GBD2019 considerou elegíveis estudos baseados em amostras probabilísticas da população geral que avaliaram a prevalência de TDAH conforme determinado por critérios diagnósticos do DSM (versões III, III-R, IV, IV-TR, 5) ou da CID (versões 9, 10).

Para a reanálise crítica dos dados do GBD2019, nós apenas incluímos estudos conduzidos com crianças e adolescentes (idade ≤ 18 anos) antes de 2013 para garantir que nossas reanálises fossem comparáveis às análises realizadas previamente pelo nosso grupo conforme publicado em duas revisões sistemáticas e meta-análises anteriores. (76, 198) Para estudos que abrangeram um período de múltiplos anos, consideramos a mediana para determinar se o estudo seria incluído

ou excluído; por exemplo um estudo abrangendo o período de 1999 a 2015 foi incluído, já que o ano mediano foi 2007.

3.1.3 Extração de dados

Para cada estudo selecionado, nós extraímos o dado de prevalência do TDAH em crianças e adolescentes, assim como estimativas correspondentes de erro padrão. Em alguns casos, o erro padrão foi calculado a partir do intervalo de confiança (IC) de 95% conforme ilustrado no Manual da Cochrane. (199) Em casos em que a prevalência ou o erro padrão / IC 95% não foram reportados, nós extraímos o número de indivíduos com TDAH e o número total de indivíduos na amostra e calculamos a prevalência de TDAH como a proporção de indivíduos com TDAH na amostra. (200)

O GBD2019 extraiu os dados com variabilidade em relação ao sexo e à idade. (4) No entanto, os métodos estatísticos de meta-análises tradicionais utilizados nas análises prévias do nosso grupo (76, 198) assumem independência nos efeitos que são agregados. Por essa razão, nós apenas extraímos uma prevalência por estudo. Nos casos em que múltiplas prevalências foram reportadas, por exemplo separadamente para indivíduos entre 5-9 e 10-14 anos ou separadamente para meninos e meninas, nós apenas extraímos a prevalência, ou os números de indivíduos, correspondente ao grupo agregado, ou seja, crianças e adolescentes entre 5-14 anos ou indivíduos de ambos os sexos.

3.1.4 Análises estatísticas

O tamanho de efeito utilizado foram as proporções, sem transformações, calculadas com IC 95%. Todas as análises foram realizadas em R com o pacote “*metafor*”. (201) Um $p < 0.05$ foi utilizado como limiar para determinar significância estatística. Realizamos uma análise para estudos conduzidos até 2006 e outra para estudos conduzidos até 2013 separadamente para comparar os resultados de nossas reanálises com aqueles obtidos em meta-análises anteriores do nosso grupo. (76, 198)

Os dados dos diferentes estudos foram combinados em meta-análises de efeitos aleatórios com pesos atribuídos de acordo com o inverso da variância.

Avaliamos a presença de heterogeneidade nos tamanhos de efeitos entre estudos através da estatística I^2 , que indica a proporção de variabilidade entre tamanhos de efeitos que é atribuída à heterogeneidade, e não a erros de amostragem, e o desvio padrão (DP) entre estudos τ , já que I^2 pode levar a conclusões errôneas quando o número de participantes incluídos nas análises é muito grande. (202)

3.2 Resultados

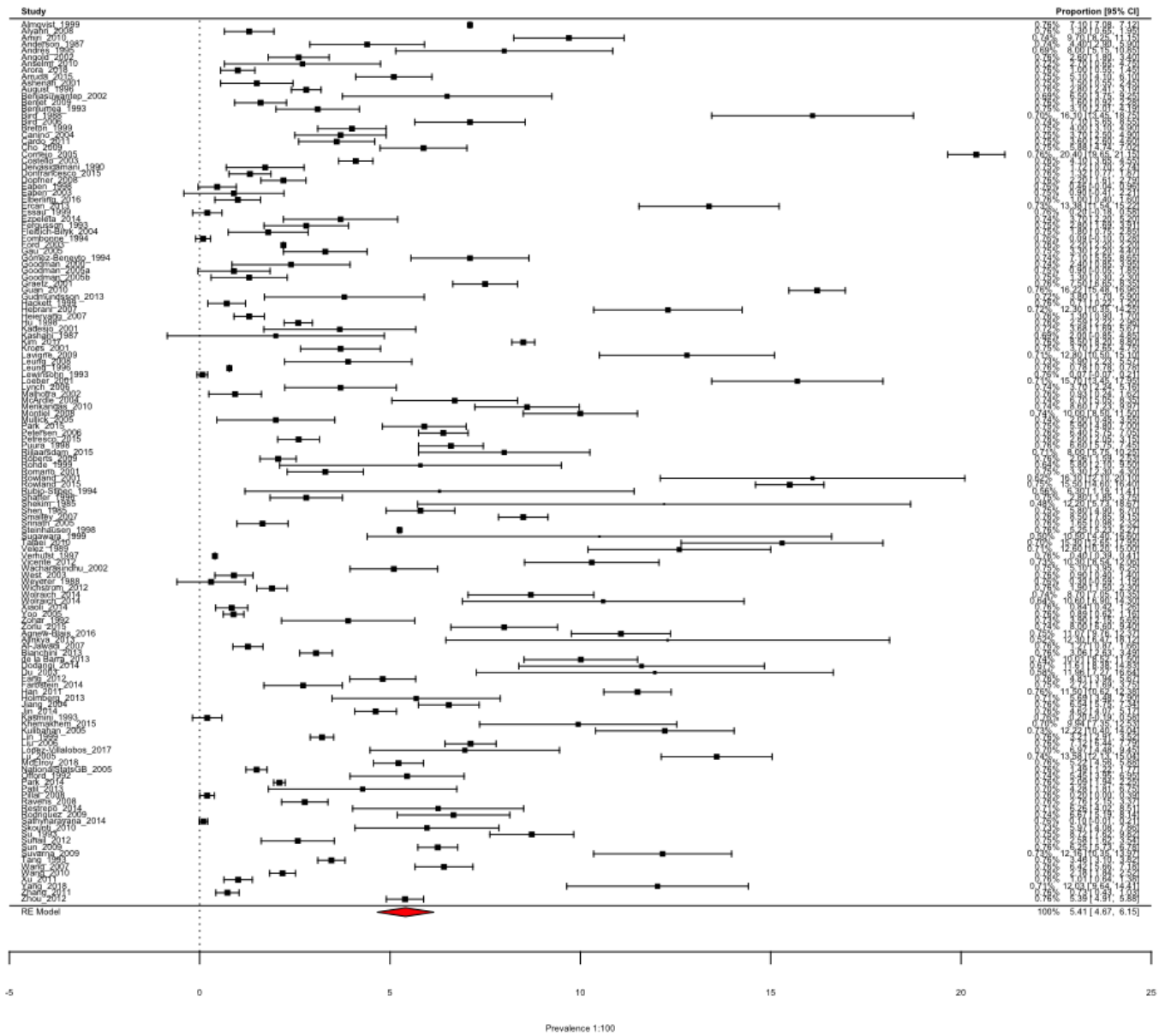
Quando todos os estudos até 2013 foram incluídos na análise, a meta-análise indicou uma prevalência agrupada de 5.41% (136 estudos; IC 95% 4.67%, 6.15%; $p < 0.0001$). Houve evidência de heterogeneidade considerável de acordo com a inspeção visual do *forest plot* (Figura 3.1), a estatística $I^2 = 100\%$ e $\tau = 4.3\%$. Considerando os dados de prevalência do GBD2019 para crianças e adolescentes (< 20 anos) no ano de 2013 (2.68%; IC 95% 1.83%, 3.72%), a prevalência agrupada das nossas análises foi ~2 vezes maior e próxima a prevalência encontrada por Polanczyk et al., (~ 6%). (198)

Quando todos os estudos até 2006 foram incluídos na análise, a meta-análise indicou uma prevalência agrupada de 4.85% (94 estudos; IC 95% 3.97%, 5.72%; $p < 0.0001$). Houve evidência de heterogeneidade considerável de acordo com a inspeção visual do *forest plot* (Figura 3.2), a estatística $I^2 = 100\%$ e $\tau = 4.2\%$. Considerando os dados de prevalência do GBD2019 para crianças e adolescentes no ano de 2006 (2.79%; IC 95% 1.93%, 3.88%), a prevalência agrupada das nossas análises foi ~1.7 vezes maior e próxima a prevalência encontrada por Polanczyk et al., (~5.3%). (76)

3.3 Discussão

Nosso estudo demonstrou que, independentemente das diferenças entre os estudos que foram incluídos nas análises do GBD2019 em relação aos estudos incluídos em meta-análises prévias do nosso grupo, (76, 198) a prevalência conforme estimada pelo GBD2019 ainda foi cerca de 1.7 a 2 vezes menor a prevalência estimada através de métodos meta-analíticos tradicionais.

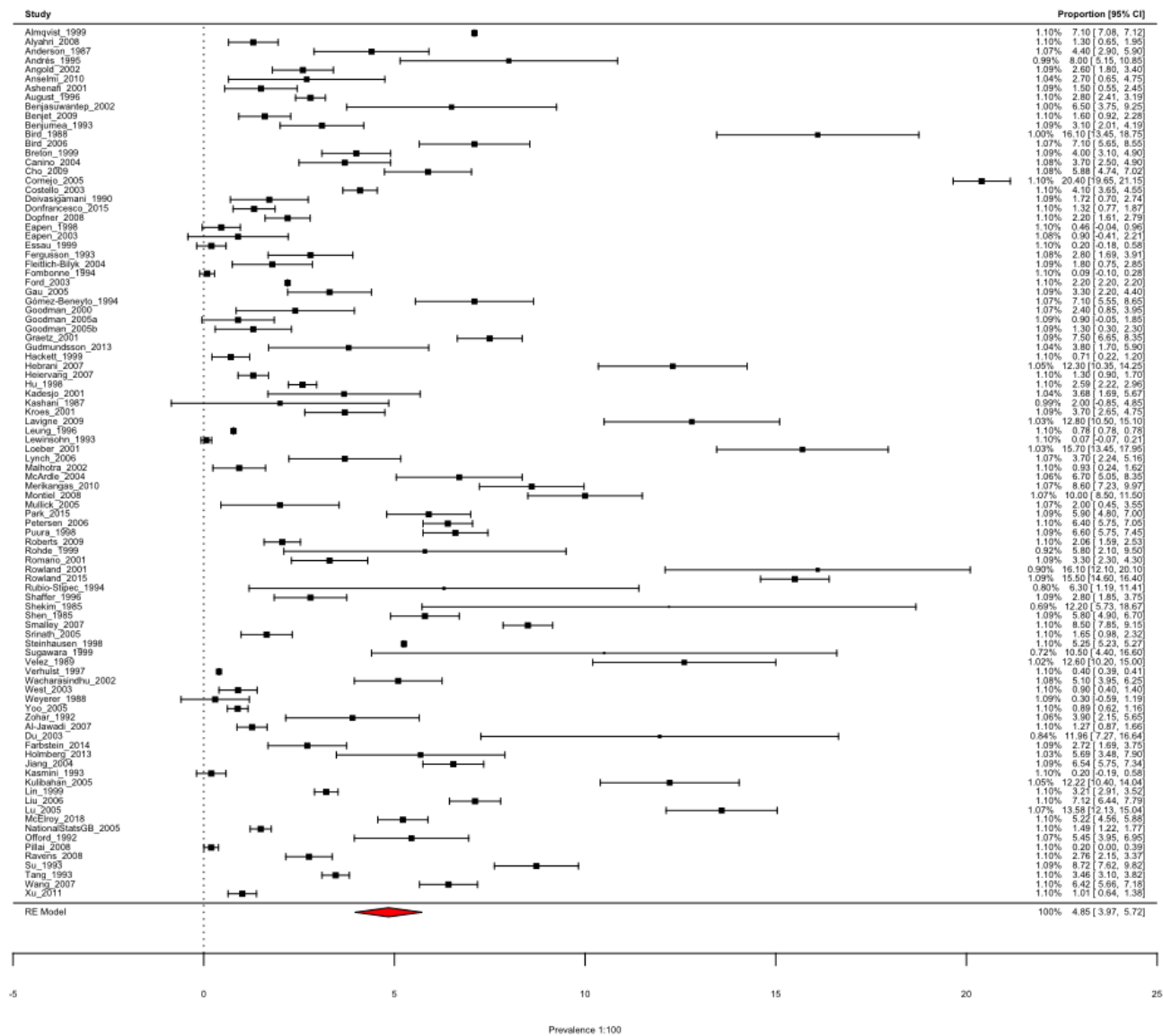
Figura 3.1 – *Forest plot* para prevalência do TDAH em crianças e adolescentes considerando estudos até 2013



Fonte Cortese et al., (36).

Proporções de indivíduos com TDAH em escala 1:100 para cada estudo até 2013, indicadas com intervalo de confiança 95%. O diamante vermelho representa a medida agregada através de modelo de efeitos aleatórios.

Figura 3.2 – Forest plot para prevalência do TDAH em crianças e adolescentes considerando estudos até 2016



Fonte Cortese et al., (36).

Proporções de indivíduos com TDAH em escala 1:100 para cada estudo até 2006, indicadas com intervalo de confiança 95%. O diamante vermelho representa a medida agregada através de modelo de efeitos aleatórios.

O GBD2019 adota duas etapas para calcular as estimativas de prevalência dos transtornos psiquiátricos, inclusive o TDAH. Em uma primeira etapa, o GBD2019 ajusta os dados de prevalência dos estudos incluídos considerando possíveis vieses, por exemplo o período correspondente da prevalência (atual ou 12-meses), a característica do instrumento utilizado (diagnóstico ou escala de sintomas) e o tipo de entrevistador (leigo ou clínico). Em seguida, os dados ajustados são utilizados em uma ferramenta de meta-regressão, o DisMod-MR 2.1, que então gera as previsões de prevalência reportadas no GBD2019. Para países nos quais não há dados epidemiológicos de “alta qualidade” localizados através da revisão sistemática, a prevalência é imputada considerando dados de países vizinhos. (4) Notavelmente, dos 204 países para os quais o GBD2019 gerou dados de prevalência, estudos epidemiológicos só existiam para ~40 países, ou seja, a maioria dos dados de prevalência reportados foi imputada. O impacto dessa prática na prevalência do TDAH é incerto, e é possível que esteja contribuindo para subestimar a prevalência do TDAH ao longo da vida. Esse é um importante debate, pois o dado de prevalência do TDAH conforme reportado pelo GDB2019 contribui para orientar a alocação de recursos, o desenvolvimento de políticas públicas e a estruturação de sistemas e serviços de saúde em diversos países do mundo.

Nós optamos por utilizar as estimativas de meta-análises tradicionais como padrão de comparação para avaliar os dados do GBD2019. É importante ressaltar que, no entanto, nossas análises agregadas foram caracterizadas por considerável heterogeneidade, o que pode limitar a validade da nossa prevalência agregada. Não obstante, a presença de tamanha heterogeneidade também leva ao questionamento se os ajustes realizados pelo GBD2019 são capazes de “corrigir” essa variabilidade entre estudos; para isso, seria necessário que a heterogeneidade fosse completamente explicada pelos fatores utilizados para realizar os ajustes, o que é pouco provável. Estudos futuros devem examinar o impacto de variabilidade metodológica na prevalência de TDAH nas crianças e adolescentes assim como os fatores que possivelmente explicam a variabilidade entre estudos. Ademais, nossas análises consideraram apenas o grupo de crianças e adolescentes, e não avaliamos a prevalência do TDAH em adultos. Entretanto, se considerarmos estudos epidemiológicos em adultos, observamos padrão relativamente similar ao encontrado nas nossas análises baseadas em crianças e adolescentes. Por exemplo, na Enquete de Comorbidades Nacional – Replicação (NCS-R) conduzida

nos EUA durante os anos 2000-2002, a prevalência de TDAH em adultos entre 18 e 44 anos foi estimada em 4.4%, (203) valor aproximadamente três vezes maior que a prevalência do TDAH em adultos entre 20 e 54 anos nos EUA em 2001 conforme estimado pelo GBD2019. Assim, acreditamos que nossas conclusões teriam sido similares se nós também tivéssemos avaliado outras fases do desenvolvimento, ainda que estudos adicionais sejam necessários para comprovar essa hipótese.

4 REDES DE TRAÇOS DO NEURODESENVOLVIMENTO, FATORES SOCIOAMBIENTAIS, DESREGULAÇÃO EMOCIONAL NA INFÂNCIA E SINTOMAS DE DEPRESSÃO AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO EM DUAS COORTES DO REINO UNIDO.

Dados publicados em coprimária autoria: **Farhat LC**, Blakey R, Davey Smith G, Fujita A, Shephard E, Stergiakouli E, Eley TC, Thapar A, **Polanczyk GV**. Networks of Neurodevelopmental Traits, Socioenvironmental Factors, Emotional Dysregulation in Childhood and Depressive Symptoms Across Development in Two U.K. Cohorts. *Am J Psychiatry*. 2023. No prelo. doi: 10.1176/appi.ajp.20220868.

4.1 Métodos

Nós pré-registramos nosso estudo na plataforma *Open Science Framework* (OSF) (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/QP7ZM>).

4.1.1 Desenho do estudo, contexto e participantes

Nós analisamos dados de duas coortes populacionais, prospectivas de nascimentos do Reino Unido, a *Twins Early Development Study* (TEDS) e a *Avon Longitudinal Study of Parents And Children* (ALSPAC).

A TEDS é uma coorte constituída por gêmeos nascidos vivos na Inglaterra ou no País de Gales entre janeiro de 1994 e dezembro de 1996 que foram seguidos ao longo de 21 anos. Ao todo, 16180 famílias foram identificadas como elegíveis através de registros de nascimentos, e 13945 famílias consentiram em fornecer dados para o estudo em pelo menos a primeira das 13 ondas de coletas de dados ao longo do período de seguimento. A amostra da TEDS era representativa da população do Reino Unido na ocasião do primeiro contato, e, apesar da taxa de atrito ao longo do tempo, a amostra continua amplamente representativa. Devido a custos, e para evitar sobrecarregar as famílias participantes, a TEDS foi dividida em várias coortes de acordo com as datas de nascimento dos gêmeos; nem todas as coortes, ou famílias dentro das coortes, foram convidadas para participar em todas as etapas de coleta de dados. Detalhes adicionais sobre a TEDS podem ser encontrados em publicações prévias (204); ademais, detalhes sobre as variáveis disponíveis no estudo podem ser encontrados no dicionário online, disponível em <https://www.teds.ac.uk/datadictionary/home.htm>.

A ALSPAC é uma coorte inicialmente constituída por gestantes que residiam em Avon, no Reino Unido, e apresentavam data prevista de parto entre 1º de abril de 1991 e 31 de dezembro de 1992. Ao todo, 20248 gestações foram consideradas elegíveis; dessas, 14541 que resultaram em 14676 fetos e 14062 nascidos vivos foram incluídas no estudo, e 13988 crianças estavam vivas ao final do 1º ano de vida. Quando as crianças tinham cerca de 7 anos, esforços adicionais foram realizados para aumentar o tamanho amostral inicial, e 906 gestações resultando em 913 crianças foram também incluídas. Assim, no total a ALSPAC envolveu 15447 gestações e 14901 crianças vivas ao final do 1º ano de idade. A ALSPAC foi aprovada pelo Comitê de Ética e Legislação da ALSPAC e pelos Comitês Locais de Ética em Pesquisa. Todos os participantes providenciaram consentimento informado para o uso dos dados coletados seguindo as recomendações dos comitês de ética da época. Detalhes adicionais sobre a ALSPAC podem ser encontradas em publicações prévias. (205-207) O website do estudo contém detalhes sobre os dados disponíveis através de um dicionário que pode ser pesquisado através da ferramenta disponível em <http://www.bristol.ac.uk/alspac/researchers/our-data/>.

Para a TEDS, 5554 famílias (11108 indivíduos) foram convidadas para participar de todas as ondas de coleta de dados que foram de interesse para a análise descrita nesse estudo. Para a ALSPAC, o tamanho amostral inicial foi de 14901 crianças vivas ao final do 1º ano de vida.

4.1.2 Variáveis, fontes de informação e instrumentos

As variáveis incluídas neste estudo foram traços de neurodesenvolvimento (sintomas autistas e de TDAH; capacidade cognitiva geral, de aprendizagem e comunicacional), estressores socioambientais (relacionamento com pares; competência acadêmica), desregulação emocional na infância (idades de 7 a 11 anos) e sintomas de depressão ao longo do desenvolvimento (idades de 12, 16 e 21 anos) (Tabela 4.1).

Selecionamos as variáveis considerando aspectos teóricos e operacionais dos transtornos do neurodesenvolvimento e de sua associação com depressão; resultados de estudos anteriores; e disponibilidade, para nós, de medidas em ambas coortes, já que apenas selecionamos variáveis para as quais o domínio estava disponível tanto na TEDS quanto na ALSPAC. Para traços do

neurodesenvolvimento, nossa escolha de domínios foi informada pela abordagem do DSM-5 e considerou os transtornos agrupados como “transtornos do neurodesenvolvimento”, conforme descrito no **Capítulo 1** (seção 1.1). Os instrumentos adotados para mensurar traços do neurodesenvolvimento foram semelhantes aos utilizados em estudos anteriores. (192, 208) Para os estressores socioambientais, escolhemos domínios que representam dificuldades funcionais tipicamente experimentadas por crianças com transtornos do neurodesenvolvimento, já que elas apresentam maiores dificuldades nos relacionamentos com os pares e no trabalho escolar, o que pode contribuir para o desenvolvimento da depressão. (98, 209) Além disso, estudos anteriores sugeriram que os relacionamentos com pares e a competência acadêmica podem mediar a associação entre traços do neurodesenvolvimento e a depressão, (102, 103) embora resultados conflitantes também tenham sido descritos. (104) Para a desregulação emocional, o instrumento utilizado é composto por itens das escalas emocional, hiperatividade e conduta do Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ), (210) podendo, portanto, ter alguma sobreposição com as medidas de depressão e TDAH incluídas nesse estudo.

4.1.2.1 Sintomas de TDAH

A escala de Conners para pais - revisada (CPRS-R) (211) contém 18 itens que avaliam a presença e a gravidade de sintomas do TDAH conforme definidos pelo DSM-IV no último mês. A CPRS-R possui propriedades psicométricas sólidas em crianças em idade escolar. (211) Os itens foram respondidos como 0 (“nada verdadeiro”), 1 (“um pouco verdadeiro”), 2 (“praticamente verdadeiro”) ou 3 (“muito verdadeiro”). As pontuações para cada subescala (hiperatividade-impulsividade, desatenção) foram calculadas somando os 9 itens de cada subescala separadamente. Pontuações mais altas indicam mais sintomas de TDAH.

Tabela 4.1 – Variáveis incluídas no estudo para cada uma das coortes.

<i>Twins Early Development Study (TEDS)</i>							
Domínio	Subdomínio	Instrumento	Escala	Itens	Valores	Informante	Idade na coleta
<i>Traços do neurodesenvolvimento</i>							
Sintomas de TDAH	Hiperatividade-impulsividade Desatenção	CPRS-R	Likert 4-pontos	9	0; 27	Pais	8 anos
Sintomas de autismo	NA	CAST	Binária	31	0; 31		
Capacidade cognitiva geral	NA	WISC-III [®] /CAT3	NA	85	-3; 3	Autorrelato	
Capacidade comunicacional	Discurso e sintaxe Pragmática	CCC	Likert 3-pontos	8	0; 16	Pais	9 anos
Capacidade de aprendizagem	NA	PIAT	NA	4	0; 8		
				82	0; 82	Autorrelato	10 anos
<i>Desregulação emocional e estressores socioambientais</i>							
Desregulação emocional	NA	SDQ-DP	Likert 3-pontos	5	0; 10	Pais	9 anos
Relacionamento com pares	NA	SDQ-PP	Likert 3-pontos	5	0; 10	Pais	9 anos
Competência acadêmica	NA	KS2 avaliação	Likert 5-pontos	9	9; 45	Professores	10 anos
<i>Sintomas depressivos</i>							
Sintomas depressivos	NA	sMFQ	Likert 3-pontos	13	0; 26	Autorrelato	12 anos 16 anos 21 anos
				8	0; 16		
<i>Avon Longitudinal Study of Parents And Children (ALSPAC)</i>							
Domínio	Subdomínio	Instrumento	Escala	Itens	Valores	Informante	Idade na coleta
<i>Traços do neurodesenvolvimento</i>							
Sintomas de TDAH	Hiperatividade-impulsividade Desatenção	DAWBA	Likert 3-pontos	9	0; 18	Pais	7.58 anos
Sintomas de autismo	NA	SCDC		12	0; 24		
Capacidade cognitiva geral	NA	WISC-III	NA	NA	45; 151	Autorrelato	8.5 anos
Capacidade comunicacional	Discurso e sintaxe Pragmática	CCC	Likert 3-pontos	15	45; 70	Pais	9.58 anos
Capacidade de aprendizagem	NA	WORD	NA	38	96; 162		
				NA	0; 50	Autorrelato	7.5 anos
<i>Desregulação emocional e estressores socioambientais</i>							
Desregulação emocional	NA	SDQ-DP	Likert 3-pontos	5	0; 10	Pais	9.58 anos
Relacionamento pares	NA	SDQ-PP	Likert 3-pontos	5	0; 10	Pais	9.58 anos
Competência acadêmica	NA	KS2 escores	NA	NA	0; 99	NA	11 anos
<i>Sintomas depressivos</i>							
Sintomas depressivos	NA	sMFQ	Likert 3-pontos	13	0; 26	Autorrelato	12 anos

Fonte Farhat et al., (37). A coluna "Itens" corresponde ao número de itens no questionário; a coluna "valores" corresponde ao intervalo de valores possíveis. Abreviações CAST = Teste do espectro autista; CAT3 = *cognitive abilities test*; CCC = Checklist da comunicação da criança; CPRS-R = escala de Conners para pais – revisada; DAWBA = *Development & Well-Being Assessment*; DP = desregulação emocional; KS2 = Etapa chave 2; NA = Não se aplica; PIAT = *Peabody individual achievement test*; PP = Problemas com os pares; SCDC = *Social-disregulation disorder checklist*; SDQ = Questionário de Capacidades e dificuldades; sMFQ = *short Mood & Feelings Questionnaire*; WISC-III = Escala de Inteligência de Wechsler para crianças; WORD = *Wechsler Objective Reading Dimensions*.

A *Development and Well-Being Assessment* (DAWBA) (212) é uma entrevista estruturada (respostas são dadas como sim/não) para crianças de 4 a 16 anos de idade. A DAWBA pode ser administrada por entrevistadores leigos e integra informações de vários informantes, por exemplo, cuidadores, professores e autorrelatos para crianças com 11 anos ou mais. No Reino Unido, a DAWBA demonstrou boa confiabilidade e capacidade discriminativa para o diagnóstico de múltiplas condições psiquiátricas, incluindo o TDAH. (212) Na ALSPAC, o DAWBA foi usado como questionário para preenchimento pelos pais. Itens da “Seção K: Atenção e atividade” avaliam sintomas de TDAH nos últimos 6 meses com perguntas intimamente relacionadas aos critérios operacionais do DSM-IV. Os itens foram respondidos como 0 (“Não”), 1 (“Um pouco mais que outros”) e 2 (“Muito mais que outros”). As pontuações para cada subescala (hiperatividade-impulsividade e desatenção) foram calculados somando os 9 itens de cada subescala separadamente. Pontuações mais altas indicam mais sintomas de TDAH.

4.1.2.2 Sintomas autistas

O Teste do Espectro Autista na Infância (CAST) (213) é um questionário respondido pelos pais que foi inicialmente elaborado para o rastreamento de crianças em idade escolar que não foram previamente diagnosticadas com autismo. O CAST foi composto com base nas descrições da CID-10/DSM-IV sobre as principais características do autismo e, portanto, é consistente com a tríade clássica de prejuízos sociais, comunicacionais e comportamentos e interesses restritos e repetitivos. O CAST possui boas propriedades psicométricas. (214, 215) O instrumento é composto por 37 itens, dos quais apenas 31 são pontuados de forma dicotômica (sim/não), pois os 6 itens restantes são questões de controle sobre o desenvolvimento geral. Os escores totais de sintomas autistas foram calculados pela soma dos 31 itens. Os itens 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 22, 26 e 29 tiveram pontuação invertida. Pontuações mais altas indicam mais sintomas autistas.

O *Social-communication disorder checklist* (SCDC) (216) é um questionário respondido pelos pais que avalia a cognição social nos últimos 6 meses. O SCDC possui propriedades psicométricas sólidas para detectar sintomas autistas na população em geral, (216) embora possa não ter especificidade para separar o

autismo de outras condições psiquiátricas associadas com dificuldades socio-comunicacionais. (217) O SCDC é composto por 12 itens que foram classificados como 0 (“Nada verdadeiro”), 1 (“Às vezes verdadeiro”) e 2 (“Muitas vezes verdadeiro”). Os escores totais foram calculados pela soma dos 12 itens. Pontuações mais altas indicam mais sintomas autistas.

4.1.2.3 Capacidade cognitiva geral

A pontuação da capacidade cognitiva geral (*g*) foi derivada da média das pontuações padronizadas em dois testes verbais e dois testes não-verbais. Os dois testes verbais foram adaptados da Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – 3ª Edição (WISC-III) (218). Um dos testes verbais era composto por questões de conhecimento geral (por exemplo, “em que continente fica o Brasil?”) para avaliar a capacidade do indivíduo de adquirir, reter e recuperar informações. O outro teste verbal era composto por questões de vocabulário (por exemplo, “o que significa rivalidade?”) para medir o conhecimento e a formação de conceitos verbais. Os dois testes não-verbais foram adaptados do *Cognitive abilities test* (CAT3). (219) Um dos testes pedia às crianças que identificassem a forma entre cinco possibilidades que daria continuidade a uma série para medir o raciocínio indutivo e a visualização. O outro teste solicitava que as crianças identificassem a forma específica entre cinco possibilidades que estaria relacionada a outra forma de maneira semelhante a um exemplo dado (por exemplo, “um retângulo e um quadrado se relacionam entre si como um oval e que outra forma?”) para medir o raciocínio indutivo e dedutivo. Pontuações mais altas indicam maior capacidade cognitiva geral.

O quociente de inteligência (QI) foi derivado de dez subtestes abreviados adaptados do WISC-III, cinco verbais (vocabulário, semelhanças, aritmética, informação, compreensão) e cinco não verbais (composição de objetos, código, cubos, disposição de gravuras, complemento de gravuras). Pontuações mais altas indicam maior capacidade cognitiva geral.

4.1.2.4 Capacidade comunicacional

O Checklist da Comunicação das Crianças (CCC) (220) é um questionário respondido pelos pais que visa medir as dificuldades comunicacionais em crianças. O CCC é composto por 70 itens que são divididos entre nove subescalas, sendo que cinco dessas são somadas para compor a medida de comunicação pragmática. Na descrição original do instrumento, os itens são negativos e classificados como “não se aplica” (0), “aplica-se de certa forma” (-1) e “definitivamente se aplica” (-2). Alguns dos itens são positivos, conforme discutido de maneira abrangente no artigo do instrumento. (220) A CCC apresenta propriedades psicométricas sólidas em crianças em idade escolar. (220) Pontuações mais altas indicam maior capacidade de comunicação. (220)

Para evitar sobrecarregar as famílias que participaram das coortes, versões abreviadas da CCC foram utilizadas na ALSPAC (53 itens) e na TEDS (12 itens). Na ALSPAC, a soma das subescalas A e B corresponde à pontuação de aspectos do discurso e sintaxe da comunicação, enquanto a soma das subescalas C a G corresponde à pontuação de aspectos pragmáticos da comunicação. Na TEDS, foi aplicada uma versão ainda mais curta, com apenas 12 itens (5 itens da subescala A; 3 itens da subescala B; e 4 itens da subescala D) do instrumento original de 70 itens. Os itens foram preenchidos considerando os mesmos procedimentos adotados na ALSPAC. Calculamos as pontuações das subescalas para TEDS somando os 8 itens das subescalas A e B (aspectos do discurso e sintaxe da comunicação) e os 4 itens da subescala D (aspectos pragmáticos da comunicação) separadamente.

4.1.2.5 Capacidade de aprendizagem

Para a TEDS, a pontuação de capacidade de aprendizagem foi baseada em uma adaptação do subteste de compreensão de leitura do *Peabody Individual Achievement Test* (PIAT), que avalia a compreensão literal de frases. (221) Em cada item, solicitou-se que a criança lesse uma frase e em seguida escolhesse a figura entre quatro possibilidades que melhor ilustrasse a frase. Houve um total de 89 itens, dos quais 82 foram pontuados. O nível de dificuldade aumentou progressivamente. Cada item encontra-se descrito no dicionário de dados TEDS (ver

https://www.teds.ac.uk/datadictionary/studies/webtests/10yr_PIAT_test.htm).

Pontuações mais altas indicam maior capacidade de aprendizagem.

Para a ALSPAC, a pontuação de capacidade de aprendizagem foi baseada no subteste de leitura básica da *Wechsler Objective Reading Dimensions* (WORD). (222) As crianças realizaram três tarefas como parte desse teste: primeiro, frente a uma imagem, solicitou-se que a criança escolhesse a palavra entre quatro possibilidades que tivesse o mesmo som da palavra correspondente à imagem; segundo, solicitou-se que a criança escolhesse a palavra entre quatro possibilidades que correspondesse à imagem; por fim, solicitou-se que a criança lesse em voz alta uma lista de 48 palavras desconexas, com aumento de dificuldade progressivo. O número de itens corretos compôs a pontuação total. Pontuações mais altas indicam maior capacidade de aprendizagem.

4.1.2.6 Desregulação emocional

A subescala do perfil de desregulação do SDQ (SDQ-DP) (210) avalia um perfil amplo de desregulação, similar ao *Child Behavior Checklist* (CBCL). (223) O SDQ-DP é composto por 5 itens que refletem a desregulação afetiva, cognitiva e comportamental (o ABC da desregulação) (224) nos últimos 6 meses ou ano letivo. Os itens são classificados como “não verdadeiro” (0), “um pouco verdadeiro” (1) e “certamente verdadeiro” (2). O SDQ-DP possui propriedades psicométricas sólidas. (210, 225) Pontuações mais altas indicam mais problemas de regulação emocional.

4.1.2.7 Relacionamento com os pares

A subescala de problemas com pares do SDQ (SDQ-PP) foi utilizada para avaliar o relacionamento das crianças com outras crianças nos últimos 6 meses ou no atual ano letivo. A SDQ-PP é composta por 5 itens que são classificados como “não verdadeiro” (0), “um pouco verdadeiro” (1) e “certamente verdadeiro” (2). O SDQ possui propriedades psicométricas sólidas em crianças em idade escolar. (226) Pontuações mais altas indicam mais problemas no relacionamento com outras crianças.

4.1.2.8 Competência acadêmica

O “currículo nacional” é um conjunto estruturado de conteúdos utilizados pelas escolas primárias e secundárias no Reino Unido para garantir a uniformidade do aprendizado para as crianças e adolescentes no país. No final de etapas chave (KS) do “currículo nacional”, o aluno é avaliado através de testes diretos. O professor confirma a pontuação da avaliação e determina, em última análise, a pontuação final que é submetida.

A avaliação KS2 corresponde àquela realizada para o período que abrange os anos escolares 3-6, quando as crianças têm entre 7 e 11 anos de idade. Para a TEDS, solicitou-se que os professores assinalassem uma das cinco caixas para indicar a pontuação da criança na avaliação do professor. (227) Para a ALSPAC, a pontuação KS2 foi obtida através da base de dados nacional de alunos. Detalhes sobre a pontuação do KS2 estão disponíveis em https://education.infotap.uk/schools/performance/archive/schools_10/points.pdf.

4.1.2.9 Sintomas depressivos

O *short Moods & Feelings Questionnaire* (sMFQ), derivado do questionário longo MFQ, (228) avalia sintomas depressivos nas últimas duas semanas. O sMFQ é constituído por 13 itens que são classificados como “não é verdade” (0), “às vezes é verdade” (1), e “é verdade” (2). Calculamos as pontuações somando os 13 itens; no entanto, na TEDS, para adultos, apenas 8 itens foram administrados, e, portanto, os escores foram computados somando apenas esses itens disponíveis. O sMFQ apresenta boas propriedades psicométricas em crianças e adolescentes, (229) assim como em adultos jovens. (230). Pontuações mais altas indicam mais sintomas depressivos.

4.1.3 Análises estatística

Nós estimamos modelos gráficos de Gauss (GGMs) para identificar associações únicas entre traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento. GGMs são modelos estatísticos multivariados que

possibilitam que todas as variáveis incluídas no modelo covariem. Assim, são modelos ideais para estudar relações complexas entre variáveis, como as que existem entre os fatores incluídos nesse estudo. De maneira geral, os GGMs podem ser entendidos como modelos que associam múltiplos modelos de regressão, sendo cada variável regredida contra as demais. (231) De fato, a interpretação das correlações parciais derivadas dos GGMs não é particularmente distinta daquela realizada para coeficientes de regressão múltipla. Assim, GGMs são ferramentas interessantes para mapear a multicolinearidade e avaliar mediação preditiva entre as variáveis incluídas nos modelos. (232)

Nós estimamos GGMs com pontuações contínuas; itens individuais foram mais utilizados em outros estudos com GGMs, mas pontuações contínuas também foram utilizadas previamente (233) por apresentarem certas vantagens, por exemplo interpretação mais fácil e redução da possibilidade de erros na estimativa dos modelos. (234)

Para ambas as coortes, nós excluímos das análises aqueles indivíduos que não contribuíram dados para sequer um dos traços do neurodesenvolvimento mensurados na infância. Para a TEDS, nós apenas selecionamos, de maneira aleatória, um gêmeo de cada par; ademais, para a TEDS, nós também excluímos pessoas que foram classificadas como pontos fora da curva para exposição perinatal ou que apresentavam condição médica que provavelmente afetaria a participação na coorte, ou que sabidamente está associada a dificuldades de saúde mental. Detalhes sobre essas exclusões estão disponíveis em <https://www.teds.ac.uk/datadictionary/exclusions.htm>. Ao todo, 1147 e 4550 pessoas foram excluídas das análises, que foram realizadas com 4407 e 10351 indivíduos para a TEDS e a ALSPAC, respectivamente.

Para aqueles indivíduos que foram incluídos nas análises, mas apresentaram algum dado faltante, nós adotamos imputação múltipla de 50 bancos de dados. A proporção de dados faltantes para cada variável em ambas coortes se encontra no Apêndice B. Porque nossos dados não apresentavam distribuição normal, nós aplicamos a transformação não-paranormal, conforme realizado em estudos prévios que estimaram GGMs. (235)

Nós calculamos correlações de Pearson r para estimar associações não ajustadas, ou seja, bivariadas, entre traços do neurodesenvolvimento na infância e

sintomas de depressão ao longo do desenvolvimento. Como estimamos r para 21 pares de variáveis, nós aplicamos uma correção de Bonferroni e consideramos valores $p < 2.38 \times 10^{-3}$ como estatisticamente significativos.

Para estimar os GGMs, nós adotamos uma metodologia Bayesiana. (236) O modelo foi estimado para cada banco de dados imputado e os resultados foram agregados. Nós determinamos *a priori* a escala do DP da correlação parcial como 0.2 e fizemos amostragem de 10000 amostras da distribuição *a posteriori*. Inicialmente, apenas estimamos os GGMs com traços do neurodesenvolvimento para avaliar as relações entre essas variáveis especificamente, e apenas em seguida inserimos as demais variáveis para avaliar as relações entre as variáveis incluídas e os traços do neurodesenvolvimento. (237) Os gráficos de traço mostraram que os modelos foram adequados (disponíveis na plataforma OSF doi.org/10.17605/OSF.IO/P7WMK).

Para cada correlação parcial ρ , nós quantificamos a presença de suporte nos dados para duas hipóteses complementares $\mathcal{H}_1: \rho \neq 0$; $\mathcal{H}_0: \rho = 0$ através do Fator de Bayes (BF). (238) Nós calculamos o BF_{10} e usamos $BF_{10} \geq 3$ como evidência suficiente para \mathcal{H}_1 ; $BF_{10} \leq 0.33$ como evidência suficiente para \mathcal{H}_0 ; e $0.33 < BF_{10} < 3$ como evidência insuficiente (ambígua). Nós escolhemos um limiar de $BF = 3$ porque estudos de simulação demonstraram que este valor retornou propriedades ideais. (239) No entanto, como BF é uma métrica contínua e valores mais elevados indicam maior força da evidência, (240) também reportamos valores de BF no Apêndice B.

Apenas realizamos inferências nos achados que foram replicadas nas duas coortes. Nós calculamos a densidade da rede, ou seja, o número de associações condicionais estimadas em relação ao número total de associações condicionais possíveis, para fornecer uma estimativa da conectividade das variáveis. (241) Para associações condicionais para as quais aceitamos $\mathcal{H}_1: \rho \neq 0$, nós estimamos a magnitude de ρ extraindo a média posterior com intervalos de credibilidade (ICr) de 95%. Nós comparamos a magnitude relativa das correlações parciais replicadas calculando r entre as matrizes de adjacência ponderadas das duas coortes. A ilustração gráfica das redes foi realizada com o algoritmo Fruchterman-Reingold, e nós fixamos o *layout* entre as redes obtidas com as duas coortes para facilitar a interpretação das figuras. Para avaliar a presença de grupos de sintomas, nós utilizamos o algoritmo *Spinglass*, que fornece informações em relação aos nós e às

comunidades; utilizamos 5000 interações. (242) Para quantificar o grau de variabilidade dos sintomas depressivos que foi explicada pelas demais variáveis na rede, nós calculamos o R^2 Bayesiano. (236)

A robustez dos nossos resultados foi examinada em análises de sensibilidade realizadas aumentando (DP = 0.4) e diminuindo (DP = 0.1) a escala *a priori* do DP da correlação parcial; incluindo apenas indivíduos com $\geq 70\%$ de dados completos de traços de neurodesenvolvimento ($n = 3106$ para a TEDS; $n = 7756$ para a ALSPAC); ajustando para diferenças de sexo e idade na coleta de dados através do uso de resíduos de modelos de regressão linear para estimar os GGMs.

Todas as análises foram conduzidas em R com os pacotes “*BGGM*”, (243) “*qgraph*”, (244) “*huge*”, (245) e “*mice*”. (246)

4.2 Resultados

4.2.1 Traços de neurodesenvolvimento

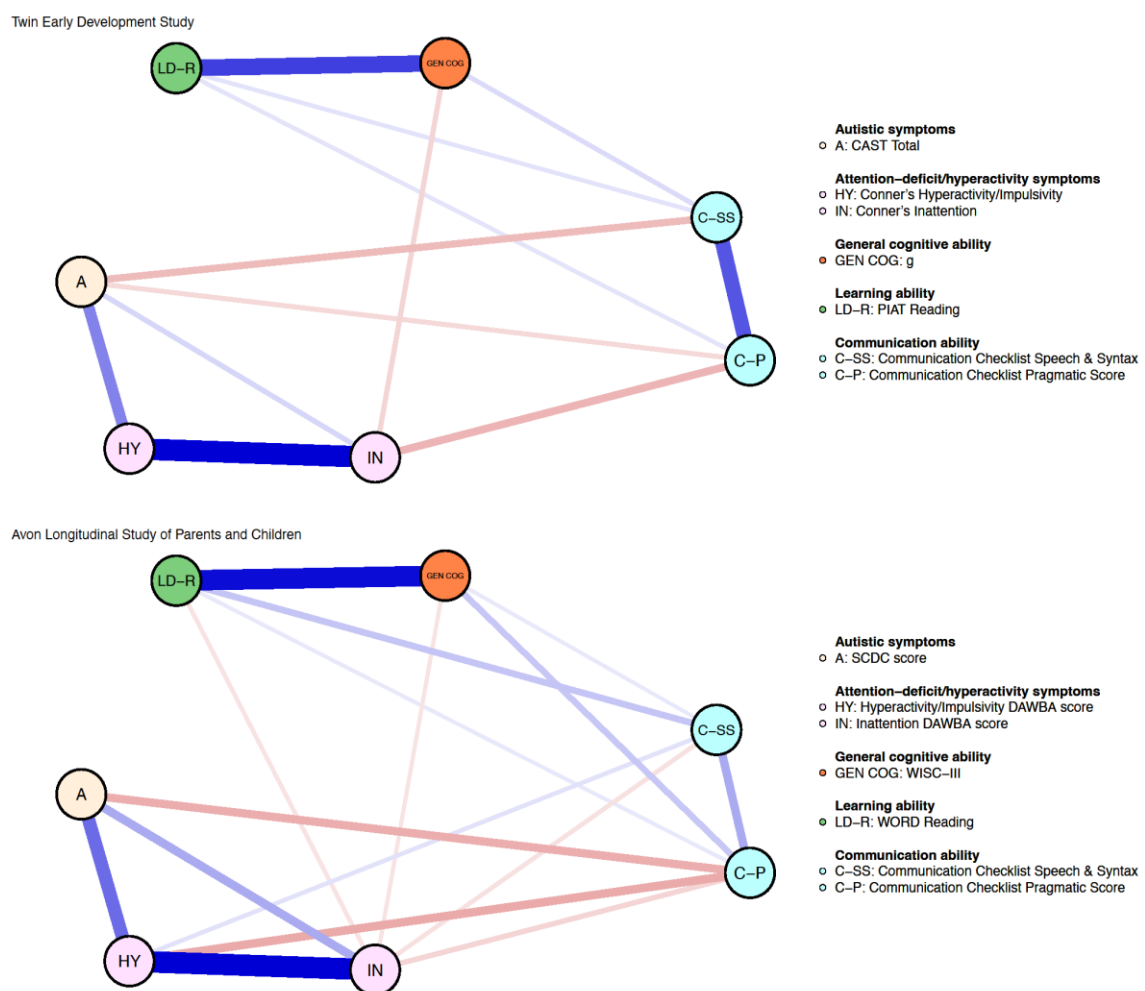
Para ambas as coortes, os dados corroboraram a presença de 11 (52%) de 21 das possíveis associações condicionais entre dois traços do neurodesenvolvimento (Figura 4.1). A magnitude relativa dessas correlações parciais foi similar entre as coortes ($r = 0.93$), assim como também foi a ordem das associações mais fortes, por exemplo maior gravidade de hiperatividade-impulsividade e maior gravidade de desatenção; maior capacidade cognitiva geral e maior capacidade de aprendizagem; maior gravidade de sintomas autistas e maior gravidade de hiperatividade-impulsividade (Figura 4.2). Ademais, para ambas as coortes, os dados corroboraram a ausência de apenas 2 (9.5%) das 21 possíveis associações condicionais: sintomas autistas foram considerados independentes de capacidades cognitiva geral e de aprendizagem após considerar os efeitos dos demais traços de neurodesenvolvimento (Figura 4.2).

4.2.2 Traços de neurodesenvolvimento e estressores socioambientais, desregulação emocional

Para ambas as coortes, os dados corroboraram a presença de 6 (29%) de 21 das possíveis associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento e

estressores socioambientais, desregulação emocional (Figura 4.3). A magnitude relativa dessas correlações parciais foi similar entre as coortes ($r = 0.66$), assim como a ordem das associações mais fortes, por exemplo maiores capacidades cognitivas, de aprendizagem e maior competência acadêmica; maior gravidade de hiperatividade-impulsividade e maior desregulação emocional (Figura 4.2). Ademais, para ambas as coortes, os dados corroboraram a ausência de apenas 3 (14.5%) das 21 possíveis associações condicionais: sintomas autistas, competência acadêmica e relacionamento com pares; capacidade cognitiva e desregulação emocional (Figura 4.2).

Figura 4.1 – Gráficos de redes para traços do neurodesenvolvimento na infância



Fonte Farhat et al., (37) O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com seu domínio. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

Figura 4.2 – Associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional na infância e sintomas de depressão ao longo do desenvolvimento, e sua magnitude.

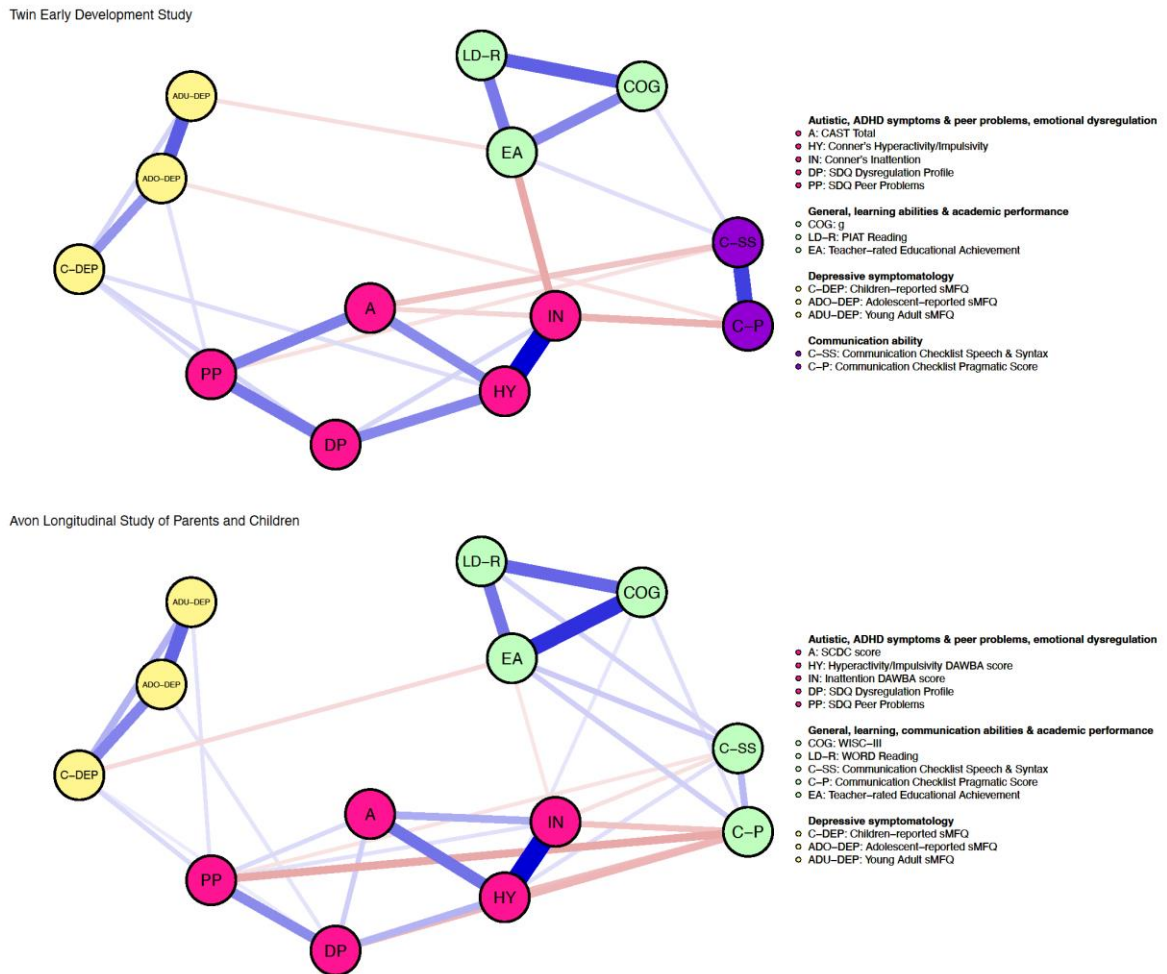
A	0.32 (0.30, 0.34)	0.19 (0.16, 0.21)	0	0	Ambiguous	-0.18 (-0.20, -0.16)	0.10 (0.07, 0.13)	0.09 (0.06, 0.10)	0	0	0	0
0.29 (0.26, 0.32)	HY	0.51 (0.49, 0.53)	Ambiguous	Ambiguous	0.05 (0.04, 0.09)	-0.18 (-0.21, -0.16)	0.17 (0.14, 0.18)	Ambiguous	Ambiguous	0	0	0
0.10 (0.06, 0.13)	0.54 (0.52, 0.57)	IN	-0.08 (-0.09, -0.04)	-0.05 (-0.09, -0.04)	-0.06 (-0.1, -0.05)	-0.10 (-0.12, -0.07)	0	0.07 (0.04, 0.09)	0	0	0	0
0	Ambiguous	-0.14 (-0.14, -0.06)	GEN COG	0.50 (0.47, 0.52)	0.05 (0.03, 0.08)	0.11 (0.10, 0.15)	0	0	0.44 (0.36, 0.46)	Ambiguous	Ambiguous	0
0	Ambiguous	0	0.44 (0.40, 0.46)	LD-R	0.13 (0.11, 0.16)	0.07 (0.03, 0.08)	0	Ambiguous	0.26 (0.23, 0.35)	Ambiguous	Ambiguous	0
-0.18 (-0.20, -0.12)	0	Ambiguous	0.07 (0.05, 0.12)	0.09 (0.03, 0.12)	C-SS	0.17 (0.15, 0.20)	Ambiguous	-0.06 (-0.08, -0.04)	0.14 (0.03, 0.18)	0	0	Ambiguous
-0.10 (-0.13, -0.06)	Ambiguous	-0.18 (-0.21, -0.14)	0	0.07 (0.03, 0.11)	0.39 (0.35, 0.42)	C-P	-0.15 (-0.18, -0.13)	-0.19 (-0.20, -0.16)	0.11 (0.03, 0.07)	0	0	0
Ambiguous	0.26 (0.21, 0.28)	0.08 (0.05, 0.12)	0	Ambiguous	Ambiguous	Ambiguous	DP	0.24 (0.22, 0.26)	0	0.06 (0.02, 0.07)	0.04 (0.03, 0.09)	0
0.26 (0.23, 0.29)	0	Ambiguous	0	0	-0.06 (-0.10, -0.03)	0	0.26 (0.24, 0.31)	PP	0	0.08 (0.05, 0.11)	0	0.09 (0.03, 0.10)
0	Ambiguous	-0.19 (-0.22, -0.14)	0.24 (0.21, 0.29)	0.27 (0.23, 0.31)	0.07 (0.03, 0.11)	Ambiguous	Ambiguous	0	EA	-0.06 (-0.14, -0.03)	0	0
0	0.07 (0.03, 0.11)	0	Ambiguous	0	0	0	0.10 (0.05, 0.13)	0.07 (0.03, 0.11)	Ambiguous	C-DEP	0.25 (0.23, 0.28)	0.16 (0.13, 0.19)
0	Ambiguous	0	0	0	0	-0.08 (-0.11, -0.02)	Ambiguous	0.06 (0.02, 0.11)	Ambiguous	0.20 (0.18, 0.26)	ADO-DEP	0.33 (0.29, 0.35)
0	0	0	0	0	0	Ambiguous	0	Ambiguous	-0.07 (-0.12, -0.01)	0.10 (0.04, 0.14)	0.34 (0.28, 0.37)	ADU-DEP

Fonte Farhat et al., (37).

Os valores para a TEDS estão apresentados no triângulo inferior, e os para a ALSPAC no triângulo superior. Valores são médias da distribuição posterior com intervalo de credibilidade 95%. Valores correspondentes à correlação parcial entre dois traços do neurodesenvolvimento são do modelo com variáveis do neurodesenvolvimento apenas. Verde indica resultados replicados em duas coortes, laranja indica resultados discordantes nas duas coortes, e branco indica valores para os quais houve ambiguidade em pelo menos uma das coortes.

Abreviações: A = sintomas autistas; HY = sintomas de TDAH, hiperatividade-impulsividade; IN = sintomas de TDAH, desatenção; GEN COG = capacidade cognitiva geral; LD-R = capacidade de aprendizagem; C-SS = capacidade comunicacional, aspectos de discurso e sintaxe; C-P = capacidade comunicacional, aspectos pragmáticos; DP = desregulação emocional; PP = problema com pares; EA = capacidade acadêmica; C-DEP = sintomas depressivos (infância); ADO-DEP = sintomas depressivos (adolescência); ADU-DEP = sintomas depressivos (adulto)

Figura 4.3 – Gráficos de redes para traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais e desregulação emocional na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento



Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com sua comunidade conforme determinado pelo *Spinglass*. Essa solução exata de agrupamentos de nós foi encontrada em 93% e 88% das 5000 interações para a TEDS e ALSPAC, respectivamente. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

4.2.3 Traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos

Para ambas coortes, houve 12 correlações bivariadas positivas e significativas entre traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento (Tabela 4.2). No entanto, para ambas as coortes, não houve evidência a favor de associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento (Figura 4.3). Na verdade, para ambas as coortes, os dados corroboraram a *ausência* de 12 (57%) das 21 possíveis associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento (Figura 4.2). Notavelmente, 9 (75%) dos 12 pares de variáveis com associações bivariadas significativas foram considerados condicionalmente independentes nos GGMs (Tabela 4.2).

A detecção de comunidades corroborou que sintomas depressivos estavam segregados dos demais nós na rede, uma vez que formaram um grupo único nas duas coortes (Figura 4.3). Ademais, apenas uma pequena proporção da variação dos sintomas depressivos na infância (TEDS 0.18, ICr 95% 0.16, 0.20; ALSPAC 0.17, ICr 95% 0.16, 0.18), adolescência (TEDS 0.21, ICr 95% 0.20, 0.23; ALSPAC 0.22, ICr 95% 0.21, 0.23) e vida jovem adulta (TEDS 0.17, ICr 95% 0.15, 0.19; ALSPAC 0.20, ICr 95% 0.18, 0.21) foi explicada pelas demais variáveis na rede.

4.2.4 Estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas depressivos

Para ambas coortes, os dados corroboraram a presença de 2 (22%) de 9 das possíveis associações condicionais entre estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento. Especificamente, houve evidência a favor de associações condicionais entre mais problemas nos relacionamentos com os pares, maior desregulação emocional e maior gravidade de sintomas depressivos na infância. Ademais, também houve evidência a favor de associações entre baixo desempenho acadêmico e maior gravidade de sintomas depressivos (ou na infância ou na vida adulta) (Figura 4.2).

Tabela 4.2 – Correlações bivariadas entre traços do neurodesenvolvimento na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento.

	TEDS		ALSPAC	
	r (IC 95%)	p	r (IC 95%)	p
A & C-DEP	0.17 (0.14, 0.20)	< 2.2x10⁻¹⁶	0.11 (0.09, 0.13)	< 2.2x10⁻¹⁶
A & ADO-DEP	0.09 (0.06, 0.11)	1x10⁻⁸	0.07 (0.05, 0.09)	8.7x10⁻¹²
A & ADU-DEP	0.05 (0.02, 0.08)	3.6x10⁻⁴	0.07 (0.05, 0.09)	1.1x10⁻¹²
HY & C-DEP	0.24 (0.21, 0.26)	< 2.2x10 ⁻¹⁶	0.07 (0.05, 0.09)	1.7x10 ⁻¹³
HY & ADO-DEP	0.08 (0.05, 0.11)	2.3x10 ⁻⁸	0.04 (0.02, 0.06)	2.3x10 ⁻⁵
HY & ADU-DEP	0.07 (0.04, 0.09)	1.1x10⁻⁵	0.08 (0.06, 0.09)	8.5x10⁻¹⁵
IN & C-DEP	0.23 (0.20, 0.26)	< 2.2x10⁻¹⁶	0.08 (0.06, 0.10)	< 2.2x10⁻¹⁶
IN & ADO-DEP	0.13 (0.1, 0.16)	< 2.2x10⁻¹⁶	0.05 (0.03, 0.07)	1.4x10⁻⁷
IN & ADU-DEP	0.11 (0.08, 0.14)	1.1x10⁻¹²	0.08 (0.06, 0.09)	9.3x10⁻¹⁵
GEN COG & C-DEP	-0.17 (-0.19, -0.14)	< 2.2x10 ⁻¹⁶	-0.007 (-0.03, 0.01)	0.46
GEN COG & ADO-DEP	-0.04 (-0.07, -0.01)	4.4x10 ⁻⁴	-0.02 (-0.04, -0.0040)	0.01
GEN COG & ADU-DEP	-0.06 (-0.09, -0.04)	1.3x10 ⁻⁵	-0.008 (-0.03, 0.01)	0.40
LD-R & C-DEP	-0.19 (-0.22, -0.17)	< 2.2x10 ⁻¹⁶	0.02 (0.01, 0.04)	8.2x10 ⁻³
LD-R & ADO-DEP	-0.07 (-0.10, -0.04)	1.8x10 ⁻⁶	0.01 (-0.005, 0.03)	0.17
LD-R & ADU-DEP	-0.07 (-0.10, -0.04)	1.4x10 ⁻⁶	0.002 (-0.02, 0.02)	0.80
C-SS & C-DEP	-0.10 (-0.13, -0.07)	3.3x10⁻¹¹	-0.05 (-0.07, -0.03)	1x10⁻⁷
C-SS & ADO-DEP	-0.08 (-0.11, -0.05)	1x10 ⁻⁷	-0.02 (-0.04, 0)	0.06
C-SS & ADU-DEP	-0.03 (-0.06, -0.003)	0.03	-0.02 (-0.04, -0.001)	0.03
C-P & C-DEP	-0.13 (-0.16, -0.10)	< 2.2x10⁻¹⁶	-0.08 (-0.10, -0.06)	< 2.2x10⁻¹⁶
C-P & ADO-DEP	-0.12 (-0.15, -0.09)	< 1.3x10 ⁻¹⁵	-0.09 (-0.11, -0.08)	< 2.2x10 ⁻¹⁶
C-P & ADU-DEP	-0.02 (-0.05, 0.01)	0.21	-0.10 (-0.11, -0.08)	< 2.2x10 ⁻¹⁶

Fonte Farhat et al., (37)

Valores indicam correlações de Pearson (*r*) com intervalo de confiança (IC) 95% e valores de *p* associados.

Valores em negrito indicam associações para as quais as correlações bivariadas foram estatisticamente significativas em ambas coortes, mas houve evidência suficiente de independência condicional em GGMs.

Valores em cinza indicam associações para as quais as correlações bivariadas foram estatisticamente significativas em ambas coortes, mas houve evidência inconclusiva em GGMs. Abreviações: A = sintomas autistas; HY = sintomas de TDAH, hiperatividade-impulsividade; IN = sintomas de TDAH, desatenção; GEN COG = capacidade cognitiva geral; LD-R = capacidade de aprendizagem; C-SS = capacidade comunicacional, aspectos de discurso e sintaxe; C-P = capacidade comunicacional, aspectos pragmáticos; C-DEP = sintomas depressivos (infância); ADO-DEP = sintomas depressivos (adolescência); ADU-DEP = sintomas depressivos (adulto)

4.2.5 Análises de sensibilidade

Os achados continuaram relativamente similares nas análises de sensibilidade, à medida que nós continuamos encontrando apenas associações condicionais entre estressores socioambientais, desregulação emocional e traços do neurodesenvolvimento, sintomas depressivos (conforme descrito em Apêndice B).

4.3 Discussão

Nosso estudo avaliou as associações únicas entre traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento com os dados de duas coortes populacionais do Reino Unido. As análises dos dados das duas coortes apoiaram a presença de numerosas associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento. Houve diversas associações significativas bivariadas entre traços do neurodesenvolvimento e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento; entretanto, com base em dados replicados entre coortes, a maioria desses pares de variáveis com associações bivariadas significativas foram consideradas condicionalmente independentes, e nenhum foi condicionalmente associado, após considerar os efeitos simultâneos de estressores socioambientais, desregulação emocional. Por sua vez, os estressores socioambientais e a desregulação emocional foram condicionalmente associados tanto aos traços do neurodesenvolvimento quanto aos sintomas depressivos, principalmente durante a infância. Com base em dados replicados entre coortes, os traços do neurodesenvolvimento na infância só poderiam estar indiretamente ligados aos sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento. De maneira geral, nossos achados podem ser interpretados como indicativos de que as associações entre traços do neurodesenvolvimento na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento poderiam ser explicadas por estressores socioambientais e pela desregulação emocional.

As inúmeras associações condicionais entre traços do neurodesenvolvimento na infância encontradas no nosso estudo reforçam a importância de considerar múltiplos traços do neurodesenvolvimento simultaneamente, em vez de examiná-los individualmente, em estudos futuros realizados em amostras da população geral. É

possível que alguns dos nossos achados, por exemplo os sintomas autistas foram independentes das capacidades cognitiva geral e de aprendizagem considerando as demais variáveis, não repliquem em amostras clínicas. No entanto, como as crianças com transtornos do neurodesenvolvimento muitas vezes apresentam sintomas de múltiplos transtornos do neurodesenvolvimento simultaneamente, (22) é provável que muitas associações semelhantes fossem encontradas se essas análises fossem repetidas em uma amostra clínica.

Nós encontramos várias associações bivariadas significativas entre traços do neurodesenvolvimento na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento, o que está de acordo com descobertas anteriores em estudos conduzidos na população geral. (101, 103, 208, 247) No entanto, nós contribuimos para esta literatura ao demonstrar que a maioria desses pares de variáveis com associações bivariadas significativas foi determinada condicionalmente independentes após considerar os efeitos de estressores socioambientais e da desregulação emocional na infância em análises multivariadas. Notavelmente, com base em dados replicados em ambas as coortes, como os traços do neurodesenvolvimento na infância só poderiam estar indiretamente ligados aos sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento, qualquer efeito preditivo dos primeiros para os últimos seria mediado por estressores socioambientais e pela desregulação emocional na infância. Esse achado apresenta relevância clínica, pois sugere que intervenções nos estressores socioambientais e na desregulação emocional podem contribuir para a prevenção da depressão em crianças e jovens com transtornos do neurodesenvolvimento, inclusive o TDAH. Consistentemente, existem estudos não controlados que avaliaram a eficácia de programas focados na desregulação emocional e no apoio familiar para redução de sintomas depressivos no TDAH, com resultados promissores que devem estimular estudos adicionais nesse tema. (248)

Ainda que nosso estudo forneça importantes evidências de que as associações entre traços do neurodesenvolvimento na infância e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento possam ser explicadas por estressores socioambientais e desregulação emocional concorrentes, o que está em linha com nosso entendimento sobre transtornos psiquiátricos na vida adulta que se iniciam na infância, (53) é importante enfatizar que nosso estudo não forneceu evidência definitiva de que os traços do neurodesenvolvimento, e em particular os sintomas de

TDAH, não apresentam associação direta com os sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento. Afinal, para alguns pares de variáveis (Tabela 4.2) as análises de GGMs foram inconclusivas. GGMs são modelos estatísticos sofisticados que tentam estimar múltiplas associações pequenas simultaneamente; assim, é esperado que alguns achados entre as duas coortes não repliquem, ou sejam ambíguos. (237) Estudos adicionais com maiores tamanhos amostrais são necessários.

4.3.1 Limitações

Nosso estudo apresenta limitações. Primeiro, não conseguimos incluir todos os possíveis estressores socioambientais, por exemplo bullying, relacionamento pais-crianças, entre outros. Infelizmente, esses dados não estavam disponíveis para nós em ambas as coortes. Nós optamos por apenas incluir domínios disponíveis em ambos os estudos longitudinais para permitir que todas as associações pudessem ser replicadas. No entanto, nós esperamos que a inclusão de mais estressores socioambientais reforce nossos achados. Segundo nossa medida de desregulação emocional apresentou alguma sobreposição com os sintomas de TDAH e de depressão incluídos no nosso estudo, o que poderia explicar, em parte, os padrões de conexões encontrados entre essas variáveis. No entanto, é importante ressaltar que dados empíricos mostraram que o perfil de desregulação mensurado pela SDQ é distinto de cada um de seus componentes (sozinhos ou em conjunto) (224); ademais, a sobreposição de conteúdo já foi discutida em outros domínios, por exemplo TDAH e autismo, (249) e portanto pode estar relacionada a uma limitação mais ampla de nossa conceptualização de fenômenos psiquiátricos em geral, o que pode se aplicar a estudos transdiagnósticos de maneira geral. Terceiro, é possível que as associações entre traços de neurodesenvolvimento e sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento fossem mais robustas se um fenótipo estrito de depressão (por exemplo, transtorno depressivo maior) fosse considerado, em vez de apenas sintomas depressivos. (101) No entanto, optamos por usar pontuações dimensionais e evitar dicotomizar com base em pontuações do SMFQ porque existe a preocupação de que essa prática interfira no desempenho da identificação das redes. (250) Quarto, os traços do neurodesenvolvimento foram coletados em diferentes momentos, dos 8 aos 10 anos (TEDS) e dos 7 aos 9 anos (ALSPAC). Embora isto não seja ideal porque os traços do neurodesenvolvimento sofrem

alterações maturacionais ao longo do crescimento, as crianças nestas idades encontram-se em fases de desenvolvimento relativamente semelhantes. Por último, ambas as coortes são suscetíveis a atrito, o que pode gerar vieses. Por exemplo, estudos prévios demonstraram que indivíduos com risco elevado de psicopatologia apresentaram maior probabilidade de descontinuar o seguimento na ALSPAC. (251) No entanto, utilizamos diferentes métodos estatísticos (imputação múltipla, análises de dados completos) para avaliar o impacto da falta de dados e encontramos padrões semelhantes aos resultados da análise principal.

5 O IMPACTO DE VARIANTES CODIFICANTES DELETÉRIAS ESPONTÂNEAS NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: SEQUENCIAMENTO DE EXOMA COMPLETO DE TRIOS DE PAIS-CRIANÇAS COM TDAH.

Dados em *pre-print*: Olfson E, **Farhat LC**, Liu W, Vitulano LA, Zai G, Lima MO, Parent J, **Polanczyk GV**, Cappi C, Kennedy JL, Fernandez TV. Ultra-rare *de novo* damaging coding variants are enriched in attention-deficit/hyperactivity disorder and identify risk genes. *medRxiv*. 2023. doi:10.1101/2023.05.19.23290241

5.1 Métodos

5.1.1 Participantes

Recrutamos 152 trios de pais-crianças nos quais a criança apresentava o diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM (versões IV ou 5) conforme determinado através de entrevistas clínicas estruturadas. Os trios foram recrutados de quatro centros em três países diferentes: Brasil (Universidade de São Paulo) (n = 30), Canadá (*Centre for Addiction and Mental Health in Toronto; Genizon biobank from Génome Québec*) (n = 109), Estados Unidos (*Florida International University*) (n = 13). Crianças com diagnóstico de autismo, transtorno do desenvolvimento intelectual, transtornos psicóticos ou transtornos do humor foram excluídas. Crianças com condições médicas, incluindo neurológicas, clinicamente relevantes também foram excluídas. Nós preferimos estudar casos em que apenas a criança apresentava diagnóstico de TDAH, ou seja, sem histórico familiar de TDAH, mas não realizamos restrição formal em relação a esse ponto.

Para os controles, nós utilizamos dados de 788 quartetos pais-crianças da *Simons Simplex Collection*, um projeto multicêntrico conduzido em 12 centros nos EUA e Canadá nos quais foram recrutadas mais de 2600 famílias compostas por uma criança com autismo e demais membros familiares não afetados.

Especificamente, para esse estudo nós utilizamos dados dos irmãos, que não apresentavam diagnóstico de autismo. Nós apenas selecionamos aqueles irmãos que apresentavam pontuação dentro do intervalo normativo para problemas atencionais conforme mensurado pela CBCL. (252) Detalhes sobre esse estudo podem ser encontrados em publicações prévias. (253) Os dados da *Simons* estão

disponíveis para acesso público no Arquivo de Dados do Instituto Nacional de Saúde Mental (https://nda.nih.gov/edit_collection.html?id=2042).

5.1.2 Sequenciamento e identificação de variantes

Para os trios de TDAH, o sequenciamento de exoma completo foi realizado no *Yale Center for Genomic Analysis* (YCGA) (n = 80) e no *Génomique Québec* (n = 72). Os painéis IDT xGen V1 (YCGA) e Agilent SureSelect All Exon V7 (*Génomique Québec*) foram utilizados para realizar a captura do exoma. O sistema Illumina NovaSeq6000 foi utilizado para realizar o sequenciamento. Para os trios de controles, a captura do exoma foi realizada com o painel NibmleGen SeqCap EzExomeV2 e o sequenciamento foi realizado com o sistema IlluminaHiSeq2000.

O alinhamento e identificação de variantes seguiram as orientações das diretrizes de melhores práticas do *Genome Analysis Toolkit* (GATK). As leituras foram alinhadas com BWA-men utilizando o genoma humano referência b37. A ferramenta MarkDuplicates (Picard) foi utilizada para identificar duplicadas da reação em cadeia da polimerase. Para minimizar possíveis diferenças na cobertura de diferentes plataformas de captura de exoma utilizadas nesse estudo, todos os casos e controles foram analisados juntos considerando a intersecção entre as plataformas de captura de exoma; variantes foram identificadas e exportadas para um arquivo VCF.

5.1.2.1 Identificação de variantes espontâneas

Para classificar uma variante como espontânea, nós exigimos que a criança fosse heterozigota e a variante não estivesse presente nos pais. Para operacionalizar essa definição, nós exigimos uma cobertura vertical de 20 leituras sequenciadas em todos os membros familiares (dessas, cinco leituras sequenciadas deveriam ser correspondentes ao alelo alternativo, ou seja, o alelo que difere da referência) e a frequência do alelo alternativo deveria ser entre 30% e 70% na criança e menor que 5% nos pais. Nós também exigimos que as variantes apresentassem qualidade de mapeamento de pelo menos 30%. Em alguns casos, duas ou mais variantes espontâneas foram identificadas para a mesma pessoa; nós apenas selecionamos a variante espontânea com consequência mais grave,

conforme realizado previamente no estudo de sequenciamento de trios de autismo. (117)

Nós classificamos as variantes de acordo com o impacto funcional esperado na proteína considerando as seguintes classificações: sinônima; sentido trocado; perda de função (PTV), incluindo variante sem sentido, variante de alteração do quadro de leitura (*frameshift*) e variante no sítio de *splicing*. Para as variantes de sentido trocado, nós também as classificamos de acordo com a probabilidade de terem impacto negativo na proteína com base na métrica *Missense badness*, *PolyPhen-2*, and *Constraint* (MPC) (254); variantes de sentido trocado com MPC > 2 foram determinadas como provavelmente danosas (Mis-D). Para as PTVs, nós também classificamos as variantes de acordo com a capacidade do gene de tolerar mutações desse tipo com base na métrica pLI. (255)

Nós filtramos as variantes espontâneas com base em uma frequência de 0.1% no Banco de Dados de Agregação de Genomas (gnomAD v2.2.1) considerando o subgrupo “não neurológico” dessa plataforma e classificamos essas variantes como “raras”. Nós também filtramos as variantes espontâneas com base em uma frequência de 0.005% no gnomAD também considerando o subgrupo “não neurológico” dessa plataforma e classificamos essas variantes como “ultra-raras”.

5.1.3 Controle de qualidade

Trios foram excluídos em casos de dúvida de paternidade, considerando estatísticas de parentesco (256); presença de número de variantes espontâneas acima do esperado (> 20); baixa qualidade a partir de métricas de controle de qualidade geradas através da ferramenta PLINK/SEQ. Cinco trios de TDAH e oito trios de controles foram excluídos durante a etapa de controle de qualidade.

5.1.4 Análise de taxas de variação

Nós calculamos a taxa de variação espontânea haploide por par de bases em casos e controles. Nós utilizamos o GATK *DepthofCoverage* para avaliar a cobertura horizontal e calcular o denominador de bases que foram consideradas por família considerando a sobreposição entre as plataformas de captura. Nós assumimos uma

distribuição Poisson das variantes e realizamos um teste unilateral comparando as taxas de variação em casos e controles com o pacote de R “*epitools*”.

5.1.5 Análise TADA

Nós usamos uma extensão Bayesiana do *Transmission and De novo Association test Analysis* (TADA) (257) para integrar achados do nosso estudo sobre variantes espontâneas e achados do estudo de caso-controle de Satterstrom et al., (119) Especificamente, nós obtivemos, através dos autores, a contagem de mutações de sentido trocado (MPC > 2) e variantes de perda de função para 19560 genes (obtidos da lista do pacote “*denovolyzeR*”, (258) excetuando apenas os genes do Colégio Americano de Medicina Genética) em 3206 indivíduos com TDAH e 5002 controles com desenvolvimento típico, que não apresentavam diagnóstico de autismo ou transtorno intelectual do desenvolvimento. Nós realizamos a análise TADA seguindo o código descrito em

https://github.com/hoangtn/extTADA/blob/master/examples/extTADA_OneStep.ipynb 21.

A estimativa dos parâmetros obtidas através de cadeias de Markov Monte Carlo foram: proporção de genes de risco (π) (intervalos de credibilidade inferior-superior): 4.40% (1.24% – 12.79%); (2) risco relativo médio (γ) (intervalos de credibilidade inferior-superior): Mis-D espontâneas = 13.96 (1.22 – 67.51), PTV espontâneas = 20.42 (3.27 – 66.51), Mis-D caso-controle = 1.60 (1.0 – 4.63), PTV caso-controle = 1.74 (1.12 – 5.52); e (3) variabilidade nas estimativas de risco relativo por gene (β) (intervalos de credibilidade inferior-superior): Mis-D espontâneas = 0.83, PTV espontâneas = 0.82, Mis-D caso-controle = 5.65, PTV caso-controle = 3.54.

Esses parâmetros foram então utilizados para calcular o BF e os valores q (ou seja, a taxa de descoberta falsa, FDR) correspondentes. Consideramos que genes com FDR < 0.3 apresentavam risco “potencial” para TDAH, e genes com FDR < 0.1 apresentavam risco “alto” para TDAH. (259)

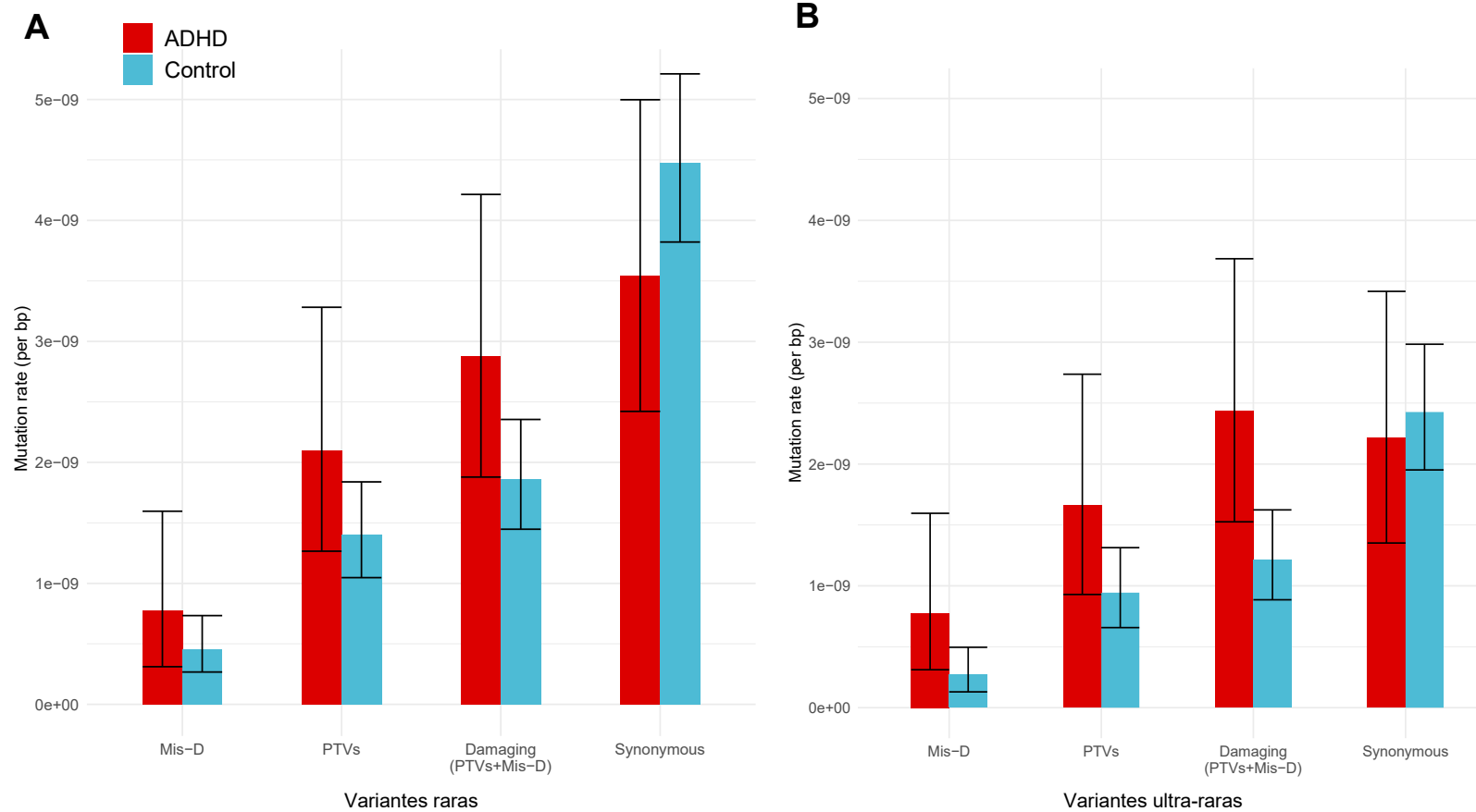
5.2 Resultados

5.2.1 Análise de taxa de variação

Houve um aumento das taxas de variantes raras e ultra-raras espontâneas classificadas como PTV + Mis-D em pessoas com TDAH em relação aos controles com um risco relativo de 1.55 (IC 95% 1.02, 2.30) e 1.86 (IC 95% CI 1.21, 2.83) para as variantes raras e ultra-raras, respectivamente (Figura 5.1; Tabela 5.1). Como esperado, não houve diferenças no risco de variantes entre casos e controles considerando todas as variantes, ou as variantes sinônimas.

5.2.2 Análise TADA

Ao todo, identificamos 25 variantes ultra-raras espontâneas em 24 indivíduos (Tabela 5.2). Um gene, *KDM5B*, apresentou duas PTVs em indivíduos não relacionados no grupo de indivíduos com TDAH. A análise TADA confirmou que esse gene poderia ser considerado como de risco com alta confiança para TDAH (FDR = 0.05). Ademais, o gene *POMT1* (FDR = 0.21) e *YLPM1* (FDR = 0.28) foram identificados como genes de potencial risco (Figura 5.2).

Figura 5.1 – Taxas de mutações raras e ultra-raras em indivíduos com TDAH e controles

Fonte Olsson et al., (40)

Tabela 5.1 – Taxas de mutação raras e ultra-raras em indivíduos com TDAH e controles

	Número de variantes		Taxa de mutação (x10-8) por par de base (IC 95%)		Variantes por indivíduo (IC 95%)		Risco relativo (IC 95%)	p
	TDAH (n=147)	Controles (n=780)	TDAH (n=147)	Controles (n=780)	TDAH (n=147)	Controles (n=780)		
Variantes raras								
Sinônimo	32	166	0.35 (0.24-0.50)	0.45 (0.38-0.52)	0.23 (0.16-0.32)	0.29 (0.25-0.34)	0.79 (0.56-1.10)	0.91
Sentido trocado	95	430	1.05 (0.85-1.28)	1.16 (1.05-1.27)	0.68 (0.55-0.83)	0.75 (0.68-0.83)	0.91 (0.75-1.10)	0.82
Sentido trocado (MPC 0-1)	68	308	0.75 (0.58-0.95)	0.83 (0.74-0.93)	0.49 (0.38-0.62)	0.54 (0.48-0.60)	0.91 (0.72-1.13)	0.79
Sentido trocado (MPC 1-2)	15	76	0.17 (0.09-0.27)	0.20 (0.16-0.26)	0.11 (0.06-0.18)	0.13 (0.10-0.17)	0.81 (0.48-1.31)	0.81
Sentido trocado (MPC > 2)	7	17	0.08 (0.03-0.16)	0.05 (0.03-0.07)	0.05 (0.02-0.10)	0.03 (0.02-0.05)	1.69 (0.70-3.77)	0.18
Perda de função	19	52	0.21 (0.13-0.33)	0.14 (0.10-0.18)	0.14 (0.08-0.21)	0.09 (0.07-0.12)	1.50 (0.92-2.38)	0.09
<i>Indel</i> frameshift	9	32	0.10 (0.05-0.19)	0.09 (0.06-0.12)	0.06 (0.03-0.12)	0.06 (0.04-0.08)	1.15 (0.56-2.23)	0.41
Sem sentido	9	20	0.10 (0.05-0.19)	0.05 (0.03-0.08)	0.06 (0.03-0.12)	0.04 (0.02-0.05)	1.85 (0.85-3.77)	0.10
<i>Splicing</i>	1	0	0.01 (0.00-0.06)	0.00 (0.00-0.01)	0.01 (0.00-0.04)	0.00 (0.00-0.01)	Inf (0.22- Inf)	0.20
<i>Indel</i> sem frameshift	3	7	0.03 (0.01-0.10)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.00-0.06)	0.01 (0.00-0.03)	1.76 (0.39-6.33)	0.31
PTV + Mis-D	26	69	0.29 (0.19-0.42)	0.19 (0.14-0.24)	0.19 (0.12-0.27)	0.12 (0.09-0.15)	1.55 (1.02-2.30)	0.04
Todas	150	662	1.66 (1.40-1.95)	1.79 (1.65-1.93)	1.08 (0.91-1.26)	1.16 (1.07-1.25)	0.93 (0.80-1.08)	0.80
Variantes ultra-raras								
Sinônimo	21	113	0.23 (0.14-0.36)	0.30 (0.25-0.37)	0.15 (0.09-0.23)	0.20 (0.16-0.24)	0.76 (0.49-1.14)	0.90
Sentido trocado	73	344	0.81 (0.63-1.02)	0.93 (0.83-1.03)	0.52 (0.41-0.66)	0.60 (0.54-0.67)	0.87 (0.70-1.08)	0.87
Sentido trocado (MPC 0-1)	50	243	0.55 (0.41-0.73)	0.66 (0.58-0.74)	0.36 (0.27-0.47)	0.43 (0.37-0.48)	0.84 (0.64-1.10)	0.88
Sentido trocado (MPC 1-2)	13	62	0.14 (0.08-0.25)	0.17 (0.13-0.21)	0.09 (0.05-0.16)	0.11 (0.08-0.14)	0.86 (0.48-1.45)	0.73
Sentido trocado (MPC > 2)	7	15	0.08 (0.03-0.16)	0.04 (0.02-0.07)	0.05 (0.02-0.1)	0.03 (0.01-0.04)	1.91 (0.78-4.36)	0.12
Perda de função	18	40	0.20 (0.12-0.31)	0.11 (0.08-0.15)	0.13 (0.08-0.2)	0.07 (0.05-0.1)	1.85 (1.10-3.03)	0.03
<i>Indel</i> frameshift	8	25	0.09 (0.04-0.17)	0.07 (0.04-0.1)	0.06 (0.02-0.11)	0.04 (0.03-0.06)	1.31 (0.6-2.68)	0.31
Sem sentido	9	15	0.1 (0.05-0.19)	0.04 (0.02-0.07)	0.06 (0.03-0.12)	0.03 (0.01-0.04)	2.46 (1.1-5.28)	0.03
<i>Splicing</i>	1	0	0.01 (0.00-0.06)	0.00 (0.00-0.01)	0.01 (0.00-0.04)	0.00 (0.00-0.01)	Inf (0.22-Inf)	0.20
<i>Indel</i> sem frameshift	1	5	0.01 (0.00-0.06)	0.01 (0.00-0.03)	0.01 (0.00-0.04)	0.01 (0.00-0.02)	0.82 (0.04-5.71)	0.73
PTV + Mis-D	25	55	0.28 (0.18-0.41)	0.15 (0.11-0.19)	0.18 (0.12-0.27)	0.10 (0.07-0.13)	1.86 (1.21-2.83)	0.009
Todas	114	508	1.26 (1.04-1.52)	1.37 (1.25-1.49)	0.82 (0.68-0.98)	0.89 (0.81-0.97)	0.92 (0.77-1.10)	0.80

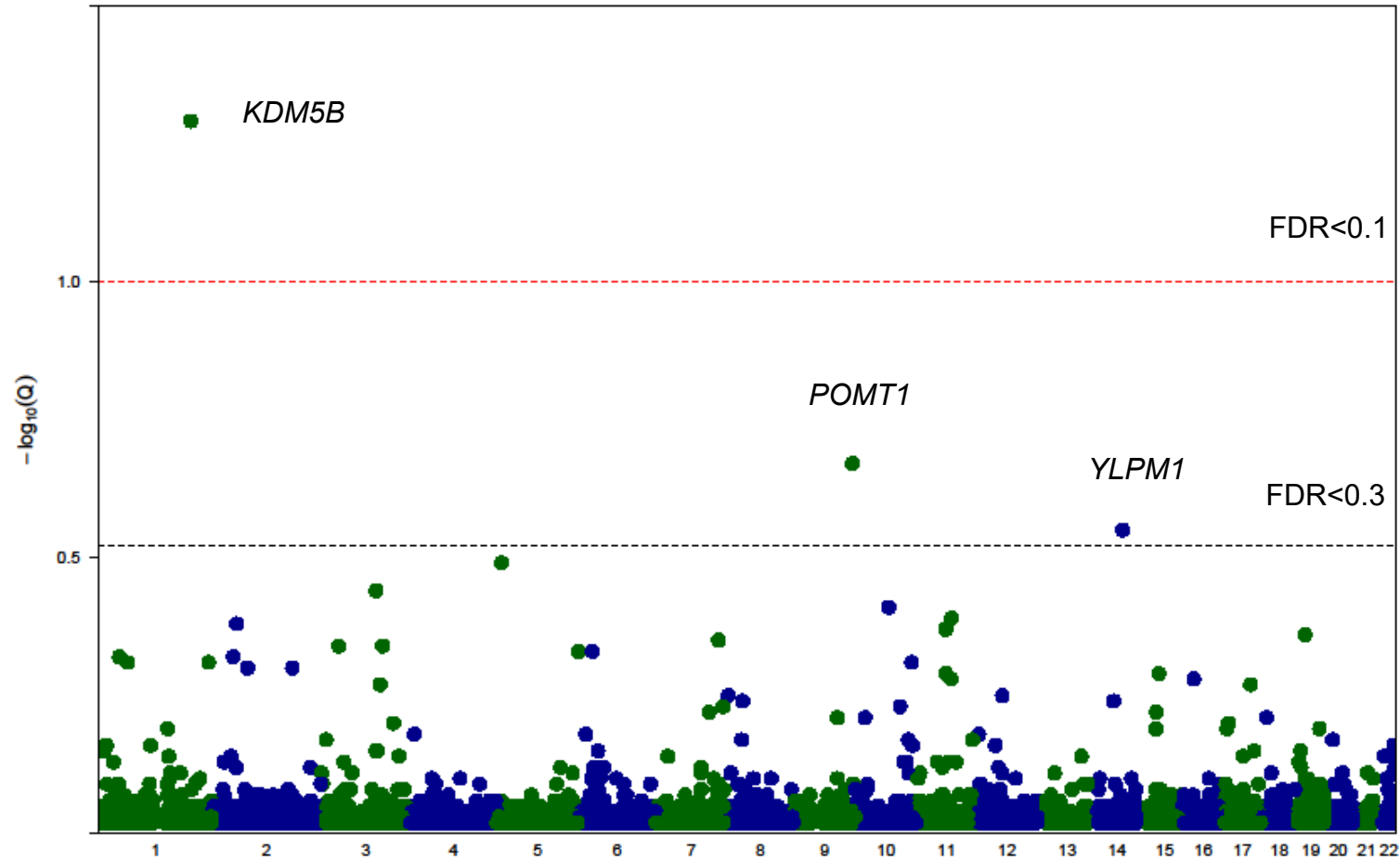
Fonte Olsson et al., (40)

Tabela 5.2 – Mutações PTVs e Mis-D identificadas em casos de TDAH

ID	Gene	Alteração proteica	Local	Ref	Alt	Classe	Freq. gnomAD
ADHD6.p1	<i>RBBP6</i>	p.Y170C	Chr16:24567213	A	G	Sentido trocado	0
ADHD8.p1	<i>POMT1</i>	p.V563fs	Chr9:134398355	G	GTCCA ACAC	Inserção frameshift	0
ADHD14.p1	<i>YLPM1</i>	p.R1646X	Chr14:75276497	C	T	Sem sentido	0
ADHD25.p1	<i>SECISB P2L</i>	p.T934fs	Chr15:49284809	TG	T	Deleção frameshift	0
ADHD33.p1	<i>NARS2</i>	p.R54X	Chr11:78282471	G	A	Sem sentido	3.36E-05
ADHD37.p1	<i>CTNNA2</i>	p.R348W	Chr2:80808942	C	T	Sentido trocado	0
ADHD44.p1	<i>BEST4</i>	p.L207fs	Chr1:45251759	CAG AG	C	frameshift deletion	0
ADHD50.p1	<i>KDM5B</i>	p.R1093X	Chr1:202704703	G	A	Sem sentido	1.12E-05
ADHD57.p1	<i>STAG1</i>	p.R1088X	Chr3:136068009	G	A	Sem sentido	0
ADHD58.p1	<i>KDM5B</i>	p.D806fs	Chr1:202711840	TC	T	Deleção frameshift	0
ADHD61.p1	<i>EML6</i>	p.R313X	Chr2:55071273	C	T	Sem sentido	0
ADHD69.p1	<i>CFL1</i>	p.Y82C	Chr11:65623472	T	C	Sentido trocado	0
ADHD71.p1	<i>OCEL1 TTC26</i>	p.G34X p.G24D	Chr19:17337532 Chr7:138819468	G G	T A	Sem sentido Splicing	0 0
ADHD84.p1	<i>PLD5</i>	p.D28fs	Chr1:242511463	TG	T	Deleção frameshift	0
ADHD86.p1	<i>FBXO11</i>	p.P918S	Chr2:48035289	G	A	Sentido trocado	0
ADHD95.p1	<i>CHST15</i>	p.L214fs	Chr10:12580434 2	G	GGT	Inserção frameshift	0
ADHD98.p1	<i>EHBP1L 1</i>	p.M1429fs	Chr11:65359271	CAT GG	C	Deleção frameshift	0
ADHD99.p1	<i>TUBB</i>	p.G233E	Chr6:30691669	G	A	Sentido trocado	0
ADHD107.p1	<i>CTNND2</i>	p.V229fs	Chr5:11236867	AC	A	Deleção frameshift	0
ADHD117.p1	<i>GOLGB 1</i>	p.Y288X	Chr3:121435768	A	C	Sem sentido	0
ADHD130.p1	<i>L1TD1</i>	p.S580X	Chr1:62676185	C	A	Sem sentido	0
ADHD134.p1	<i>GNB2L1</i>	p.N244D	Chr5:180665146	T	C	Sentido trocado	0
ADHD141.p1	<i>PAK1</i>	c.C44T	Chr11:77103522	G	A	Sentido trocado	0
ADHD144.p1	<i>USP54</i>	p.R58X	Chr10:75331247	G	A	Sem sentido	3.30E-05

Fonte Olfson et al., (40)

Figura 5.2 – *Manhattan plot* ilustrando resultados da análise TADA combinando variantes espontâneas do nosso estudo e resultados de variantes do estudo independente de caso-controle de Satterstrom et al., (117)



5.3 Discussão

Nosso estudo foi o maior conduzido até o momento de sequenciamento de exoma de trios pais-crianças com TDAH. Nós encontramos que indivíduos com TDAH apresentaram um risco maior de variantes espontâneas com perda de função de proteína e variantes de sentido trocado preditas como danosas em relação a crianças controle. Ao combinar nossos dados com os resultados de um estudo caso-controle independente envolvendo milhares de indivíduos, nós identificamos que *KDM5B* como um gene de risco de alta confiança para TDAH, e outros dois genes (*POMT1*, *YLMP1*) como potenciais genes de risco.

Nossos resultados reforçam o papel de variantes raras na arquitetura genética do TDAH. Ademais, porque variantes raras apresentam maiores tamanhos de efeito que variantes comuns, a descoberta dos genes afetados por esse tipo de variação pode contribuir para nosso entendimento sobre a etiologia do TDAH, o que por sua vez pode eventualmente contribuir para o desenvolvimento de melhores tratamentos em relação aos que estão disponíveis hoje. Nosso estudo também indicou que essa metodologia para identificar genes de risco pode ser promissora, assim como em autismo, e estudos futuros devem considerar reproduzir os mesmos procedimentos em amostras maiores. Em particular, é importante ressaltar que nossas estimativas tiveram amplos intervalos de confiança, reforçando a importância de estudos adicionais com tamanhos amostrais maiores nesse tema para conclusões mais robustas sobre o papel das variantes raras no TDAH.

Nossas análises identificaram variantes PTV ou Mis-D ultra-raras espontâneas em dois indivíduos independentes no gene *KDM5B*, que codifica uma enzima modificadora de histonas e desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário normal, provavelmente através da regulação epigenética da expressão gênica. (260) O *KDM5B* também é um gene de alta confiança para autismo (261) e transtornos motores, (262) e algumas mutações em controles saudáveis também já foram identificadas. Assim, estudos adicionais com modelos animais ou celulares são necessários para entender o papel do *KDM5B* nos transtornos do neurodesenvolvimento.

Notavelmente, os genes identificados com variantes PTV ou Mis-D raras espontâneas nos nossos trios de TDAH apresentam algum grau de sobreposição

com genes identificados através de estudos GWAS para condições neuropsiquiátricas conforme indexadas pelo catálogo GWAS (Apêndice C). No entanto, os genes de risco identificados por Demontis et al., (100) na última edição do GWAS de TDAH não apresentaram nenhuma sobreposição com os genes identificados nesse estudo.

5.3.1 Limitações

Para comparar as taxas de mutação, idealmente os controles teriam sido recrutados e sequenciados ao mesmo tempo que os casos. De maneira similar, idealmente os controles teriam sido avaliados em detalhe para excluir o diagnóstico de TDAH, por exemplo através de entrevista clínica estruturada. Neste estudo, nós priorizamos o sequenciamento de trios pais-crianças com TDAH e utilizamos os controles que haviam sido previamente sequenciados usando métodos relativamente semelhantes. Outros estudos de sequenciamento de adotaram estratégia semelhante. (263-265)

6 EFICÁCIA DOS ESTIMULANTES PARA TDAH EM PRÉ-ESCOLARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dados publicados em coprimária autoria: Sugaya LS, [Farhat LC](#), Califano P, [Polanczyk GV](#). Efficacy of stimulants for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *JCPP Adv.* 2023;3(3):e12146. doi: 10.1002/jcv2.12146

6.1 Métodos

Os métodos adotados nessa revisão sistemática e meta-análise seguiram orientações sugeridas pelo Manual da Cochrane. (199) A forma de reportar os resultados do estudo está de acordo com as sugestões dos itens para reportar uma revisão sistemática e meta-análise (PRISMA). (266) O protocolo para esse estudo foi pré-registrado na base de registros prospectivos de revisões sistemáticas (PROSPERO) (CRD42022348597).

6.1.1 Identificação de estudos elegíveis

Para identificar estudos elegíveis, nós realizamos buscas sistemáticas em três bases de dados online, especificamente o registro central de ensaios randomizados da Cochrane (CENTRAL), Embase e PubMed. Nós também procuramos estudos em uma plataforma de registros de ensaios clínicos, a Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde (ICTRP). As buscas consideraram estudos até 24 de março de 2022 (PubMed, Embase) e 23 de julho de 2022 (CENTRAL, ICTRP). Os termos utilizados para busca em cada uma das bases de dados foram reproduzidos no Apêndice D. Nós não adotamos restrições de linguagem ou restrições em relação ao estado de publicação, ou seja, tanto estudos publicados quanto não publicados foram considerados elegíveis.

Para complementar as buscas estruturadas, nós também avaliamos manualmente o registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov e as listas de referências dos estudos incluídos e das revisões sistemáticas prévias sobre o tratamento farmacológico do TDAH em crianças escolares e adolescentes com estimulantes.

6.1.2 Seleção de estudos elegíveis

Nós incluímos ECRC duplo-cego controlados por placebo que avaliaram os efeitos de estimulantes (anfetaminas ou metilfenidato) no tratamento de crianças pré-escolares (≤ 7 anos) com diagnóstico primário de TDAH.

Em relação ao diagnóstico de TDAH, nós apenas incluímos estudos nos quais os participantes apresentaram diagnóstico formal de acordo com os critérios diagnósticos do DSM (versões III, III-R, IV, IV-TR, 5) ou da CID (versões 9, 10). Estudos que incluíram participantes no contexto de uma síndrome genética, por exemplo síndrome deleção 22q11, ou exposição perinatal, por exemplo síndrome alcohólica fetal, foram excluídos. Nós não restringimos elegibilidade de acordo com subtipo de TDAH; apresentação clínica; presença de comorbidades neuropsiquiátricas; QI; sexo; raça, etnia; ou quaisquer outras características sociodemográficas.

Em relação à intervenção, nós não restringimos elegibilidade de acordo com: o composto administrado, ou seja, tanto metilfenidato quanto anfetaminas foram elegíveis; o protocolo de dosagem adotado; as doses administradas; a duração do tratamento; ou a presença de tratamentos não farmacológicos adjuvantes, dado que o efeito dessa modalidade terapêutica no TDAH é provavelmente pequeno, (150, 151) inclusive nas crianças pré-escolares. (152) No entanto, nós excluímos estudos que administraram outros agentes farmacológicos concomitantemente aos estimulantes, por exemplo medicações estabilizadoras de humor.

Em relação aos desenhos de estudo, estudos duplo-cego randomizados com apenas um participante (*N-of-1*) não foram considerados elegíveis. Ademais, estudos com alto risco de viés na randomização, por exemplo estudos quase-experimental nos quais os indivíduos foram alocados com base na ordem de chegada sem sequência aleatória, ou estudos com quebra explícita de cegamento foram excluídos.

Títulos e resumos foram inicialmente inspecionados e em seguida o texto inteiro das referências selecionadas na primeira etapa foram avaliados em detalhe para determinar elegibilidade. Dois revisores independentes conduziram cada uma das duas etapas, e conflitos foram discutidos com um terceiro revisor sênior.

6.1.3 *Extração de dados*

Referências relacionadas a um mesmo estudo foram agrupadas e dados agregados, ou seja, a nível dos grupos de tratamento, foram extraídos em uma planilha de Excel por dois revisores independentes; conflitos foram discutidos com um terceiro revisor sênior.

Para cada estudo, nós extraímos características dos estudos (país e ano de recrutamento; fonte de financiamento; braços de tratamento paralelos ou cruzados; centro único ou multicêntrico), participantes (idade média; porcentagem de meninos; porcentagem de indivíduos que se identificam como brancos; porcentagem de indivíduos que se identificam como hispânicos ou latinos), diagnósticos (critério utilizado), tratamento (medicação; protocolo de dosagem; doses; presença de psicoterapia prévia ou adjuvante; duração), distribuição de participantes (números randomizados) e desfechos terapêuticos (seção 6.1.4).

6.1.4 *Desfechos terapêuticos*

O desfecho primário foi eficácia, mensurada através da mudança na gravidade dos sintomas de TDAH ao longo do tratamento. No caso de múltiplos instrumentos, nós preferimos as seguintes escalas, nessa ordem: escala de sintomas de TDAH (ADHD-RS), (267) escala de Swanson Nolan e Pelham (SNAP), (268) as escalas de Conners, (211, 269) ou qualquer outro instrumento. No caso de múltiplos informantes, nós preferimos os seguintes, nessa ordem: observadores/clínicos, pais-professores combinado, professores e pais. A escolha em favorecer os escores de pais-professores combinados em relação aos escores de apenas pais ou apenas professores é justificada, pois, estudos indicam a necessidade de considerar dados de múltiplos informantes no contexto do TDAH em pré-escolares uma vez que há baixa concordância entre pais e professores em relação à presença e gravidade da sintomatologia do TDAH. (270) Escores de mudança do início até o final do tratamento foram preferidos em relação aos escores do final do tratamento apenas; entretanto, nós também extraímos escores do final do tratamento quando estes foram os únicos dados disponíveis. (271) Dados de análises baseadas no princípio ITT foram preferidos; frequentemente, estes dados refletem métodos de imputação como última observação carregada em diante ou

modelo múltiplo de medidas repetidas para lidar com dados faltantes. Também consideramos dados de participantes que completaram os estudos (ITT modificado) se esses foram os únicos dados disponíveis. Nós extraímos DP quando disponível, mas para alguns estudos tivemos que calcular os DP com base em IC 95%, erro padrão da média ou valores de teste t e valores de p, seguindo as recomendações do Manual da Cochrane. (199) Não houve necessidade de imputar DP. Para estudos cruzados, favorecemos os dados correspondentes ao período antes da troca de tratamentos, quando disponível; nos casos em que esses dados pré-cruzamento não estavam disponíveis, nós extraímos os dados dos estudos cruzados como se fossem estudos paralelos para evitar excluir estudos elegíveis.

O desfecho secundário foi aceitabilidade, mensurada através das taxas de descontinuação por qualquer razão. No protocolo pré-registrado, a tolerabilidade, mensurada através das taxas de descontinuação devido a eventos adversos, também foi indicada como um desfecho secundário. No entanto, a maioria dos estudos não apresentou descontinuações por eventos adversos, e estudos sem observações (“duplo zero”) são tipicamente excluídos em meta-análises, (272) ou não reportou razões para as descontinuações; de qualquer maneira, apenas um estudo apresentou dados que poderiam ser utilizados para a meta-análise de tolerabilidade.

6.1.5 Análises estatísticas

Calculamos diferenças de média padronizada (DMP) (eficácia) e risco de chances (RC) (tolerabilidade, aceitabilidade) com IC 95%. Todas as análises foram realizadas em R com o pacote “meta”. (273) Um $p < 0.05$ foi utilizado como limiar para determinar significância. O código e banco de dados estão publicamente disponíveis na OSF (doi.org/10.17605/OSF.IO/98WXT).

Os dados dos diferentes estudos foram combinados em meta-análises de efeitos aleatórios com pesos atribuídos de acordo com o inverso da variância. Avaliamos a presença de heterogeneidade nos tamanhos de efeitos entre estudos através da estatística I^2 , que indica a proporção de variabilidade entre tamanhos de efeitos que é atribuída à heterogeneidade e não a erros de amostragem.

Independente da presença de heterogeneidade, nós realizamos análises de subgrupo determinadas *a priori* conforme descrito no protocolo. Especificamente,

nós avaliamos se havia diferença nos tamanhos de efeito estimados para estudos com compostos (metilfenidato, anfetaminas) ou informantes (clínicos, pais-professores combinados, pais) diferentes. Inferências sobre diferenças entre subgrupos foram feitas considerando o teste Q ao invés de observar a significância estatística em cada subgrupo, dado que essa prática pode levar a achados espúrios e errôneos.

6.1.6 Avaliação do risco de viés e qualidade de evidência

Consideramos o risco de viés para o desfecho primário dos estudos incluídos através da ferramenta da Cochrane. (274) Cinco domínios foram analisados: processo de randomização; desvios dos protocolos de intervenções; dados faltantes; mensuração do desfecho; seleção de resultados. Os estudos foram classificados em “baixo risco de viés”, “algum risco de viés” ou “alto risco de viés”.

Para avaliar a qualidade da evidência, ou seja, a confiança de que o tamanho de efeito encontrado através da meta-análise está correto, utilizamos a metodologia de Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises (GRADE). (275) Nós consideramos os cinco fatores que determinam redução da qualidade de evidência, ou seja, limitações dos estudos incluídos; imprecisão; inconsistência; evidência indireta; e viés de publicação. A presença de cada fator determinou a redução da qualidade de evidência em um ou dois níveis, e as reduções foram somadas para estimar a qualidade da evidência para cada um dos desfechos estudados. A qualidade de evidência foi classificada como “Alta Qualidade”, “Moderada Qualidade”, “Baixa Qualidade” e “Muito baixa qualidade”.

Para a avaliação de viés de publicação, nós consideramos primariamente aspectos qualitativos, por exemplo o escopo da busca da literatura realizada, com consideração de dados não publicados; presença de alguns estudos positivos recentes; evidências prévias de viés de publicação para a comparação específica. (276) No entanto, também optamos por avaliar a presença de assimetria no gráfico de funil através do teste de regressão de Egger. (277)

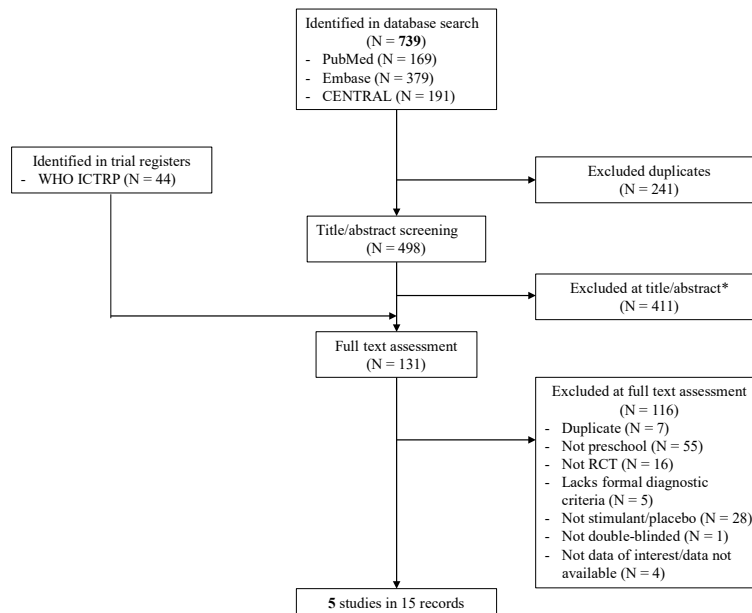
6.1.7 Avaliação da robustez das análises primárias

Para avaliar a robustez dos nossos achados em relação a eficácia, conduzimos diversas análises de sensibilidade ao repetir as análises excluindo os seguintes estudos: estudos classificados como de alto risco de viés; estudos cruzados; estudos que exigiram que participantes recebessem psicoterapia antes da randomização para tratamento farmacológico; estudos com menos de uma semana de duração. Em caso de viés de publicação detectado pelo teste de regressão de Egger, nós conduzimos uma análise de sensibilidade com o *trim-and-fill* para ajustar os resultados obtidos na análise primária considerando os possíveis estudos 'faltantes'. (278)

6.2 Resultados

6.2.1 Seleção de estudos e características dos estudos incluídos

Nós identificamos 739 referências através de buscas nas bases de dados, das quais 498 referências foram inspecionadas na etapa de títulos e resumos. Dessas, 87 tiveram o texto inteiro avaliado na íntegra para consideração de elegibilidade. Ademais, nós identificamos 44 referências no registro de ensaios clínicos ICTRP, que também foram consideradas em detalhe para elegibilidade. Dessas 131 referências, 116 foram excluídas enquanto 15 representando 5 estudos foram incluídas. A Figura 6.1 ilustra o processo de inclusão e exclusão de referências, com razões de exclusão para as 131 referências.

Figura 6.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos

Fonte Sugaya et al., (38)

A Tabela 6.1 descreve as características dos estudos incluídos. Os cinco estudos incluíram 489 participantes com idade média de 4.95 anos (DP 0.61) dos quais 366 (75%) eram meninos. A maioria dos estudos foi conduzida nos EUA (3, 60%), recebeu financiamento acadêmico (3, 60%) e adotou desenho de braços paralelos (4, 80%). Metilfenidato de liberação imediata (3, 60%), metilfenidato de liberação prolongada (1, 20%) e dimesilato de lisdexanfetamina (1, 20%) foram os estimulantes avaliados contra placebo. Os estudos apresentaram duração mediana de 4 semanas (intervalo interquartil [IQR] 2-6). Um (20%), dois (40%) e dois (40%) estudos foram classificados como de alto risco, algum risco e baixo risco de viés, respectivamente (Tabela 6.2).

6.2.2 Eficácia

Meta-análise de mudança na gravidade dos sintomas de TDAH ao longo do tratamento indicou um tamanho de efeito moderado a favor dos estimulantes em relação ao placebo (DMP = -0.59; IC 95% -0.77, -0.41; $p < 0.0001$) (Figura 6.2). Não houve evidência de heterogeneidade ($Q = 2.18$, $p = 0.7$; $I^2 = 0\%$). O teste de subgrupos não identificou diferenças significativas entre compostos ($Q = 1.37$, $p = 0.24$) ou informantes ($Q = 1.32$, $p = 0.52$).

Tabela 6.1 – Característica dos estudos incluídos

	País (ano)	Número de pacientes	Idade intervalo (média)	Meninos	Medicação	Dose min-máx (média)	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho	Instrumento	Informante
Childress_2022	US (2017)	152	4-5 (5.11)	67%	LDX	10-30 (11.2) mg/d	Fixas	6	Paralelo	ADHD-RS	Clínico
Childress_2020	US (2016)	90	4-5.7 (4.9)	76%	MPH-MR	10-40 (27.5) mg/d	Flexíveis	2	Paralelo	ADHD-RS	Clínico
Greenhill_2006	US (2001)	114	3-5.5 (4.76)	75%	MPH-IR	3.75-22.5 (14.2) mg/d	Flexíveis	4	Paralelo	SNAP	Pais-professores
Musten_1997	CA (NR)	31	4-6 (4.84)	84%	MPH-IR	0.6-1 (0.8) mg/kg/d	Fixas	~1	Cruzado	Conners	Pais
Sugaya_2022	BR (2016)	153	3.9-5.9 (5.0)	83%	MPH-IR	1-1.25 (1.23) mg/kg/d	Flexíveis	8	Paralelo	SNAP	Pais-professores

Fonte Sugaya et al., (38)

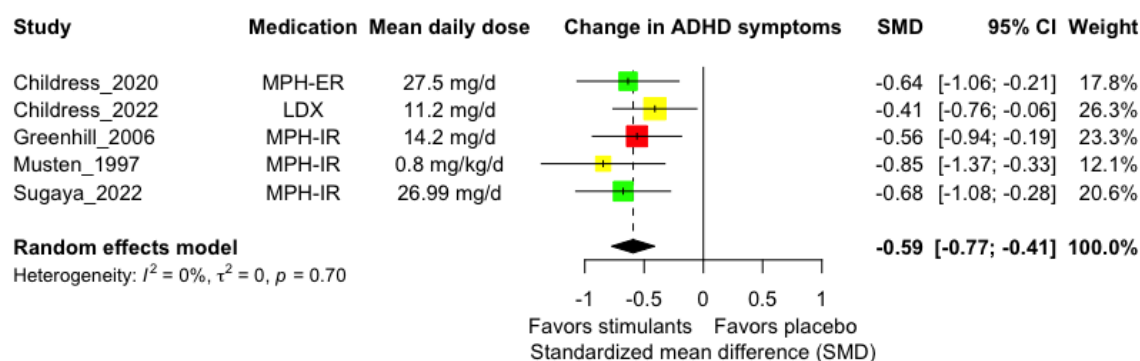
Abreviações: ADHD-RS = escala de sintomas de TDAH; LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata; SNAP = escala de Swanson, Nolan & Pelham

Tabela 6.2 – Risco de viés dos estudos incluídos

	Randomização	Desvio de intervenção	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Seleção de resultados	Suporte	Risco de viés
Childress_2022	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Shire	Algun risco
Childress_2020	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Rhodes	Baixo risco
Greenhill_2006	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Algun risco	Acadêmico	Alto risco
Musten_1997	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico	Algun risco
Sugaya_2022	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico	Baixo risco

Fonte Sugaya et al., (38)

Figura 6.2 – *Forest plot* para eficácia de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares



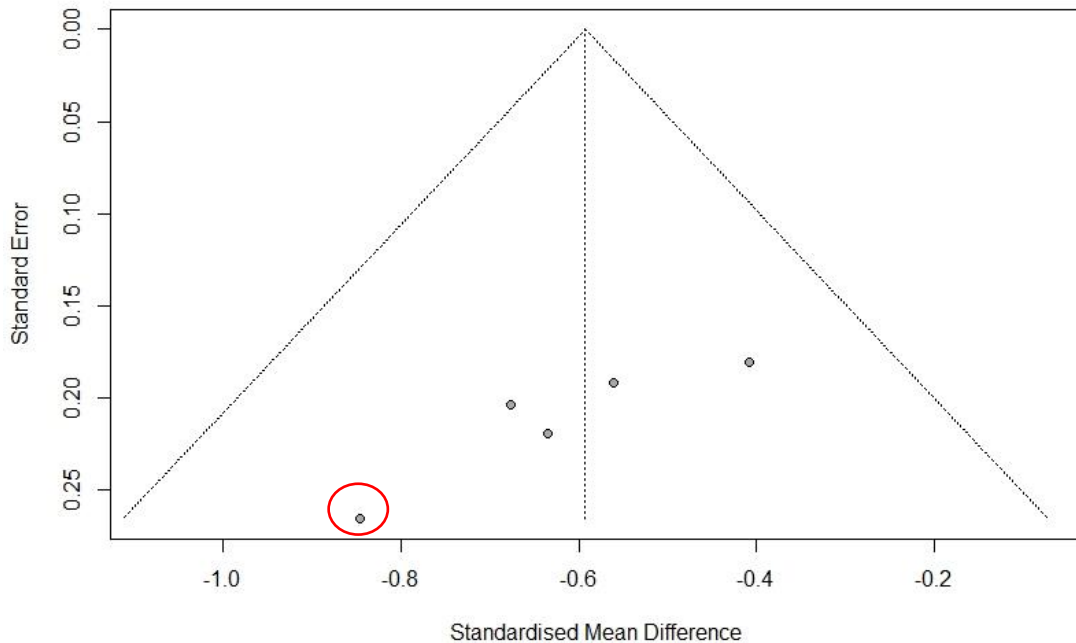
Fonte Sugaya et al., (38)

Os estudos foram coloridos de acordo com o risco de viés: vermelho representa alto risco; amarelo representa algum risco; verde representa baixo risco. Os tamanhos de efeito correspondem à diferença de médias padronizadas [IC 95%]. Estimativas à esquerda favorecem os estimulantes. Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

Consideramos que houve moderada qualidade de evidência para esse desfecho. Nós optamos por não diminuir a qualidade de evidência para os seguintes domínios: limitações dos estudos incluídos, já que a maioria da informação foi proveniente de estudos classificados como de baixo ou algum risco de viés; inconsistência, já que não houve evidência estatística de heterogeneidade conforme determinado pelo I^2 e pela visualização do *forest plot* (Figura 6.2); imprecisão, já que a meta-análise possuía poder para determinar um tamanho de efeito de 0.56 (considerando α 0.05, β 0.2, diferença de médias de 5.94, DP 10.62) (50) e o IC 95% não sobrepôs com efeito nulo; evidência indireta, já que os critérios de elegibilidade rígidos garantiram que a população, intervenção e desfechos fossem de interesse clínico.

No entanto, nós diminuimos a qualidade de evidência por viés de publicação, já que a maioria dos dados foi proveniente de estudos recentes, e publicações iniciais tendem a superestimar eficácia. (276) Ademais, apesar de incluir menos de dez estudos, nós desenhamos o gráfico de funil (Figura 6.3) e realizamos o teste de Egger, que identificou a presença de efeitos de estudo pequeno ($t = -3.73$, $p = 0.03$).

Figura 6.3 – Gráfico de funil para a eficácia de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares



Fonte Sugaya et al., (38)

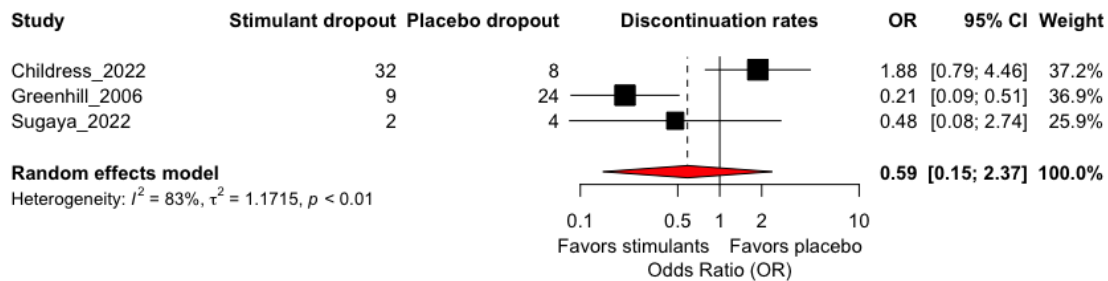
O eixo vertical representa o erro padrão do tamanho de efeito, a diferença de média padronizada, que está ilustrada no eixo horizontal. Assimetria do gráfico com estudos na base de grande tamanho de efeito indicam possível viés de publicação.

Os resultados permaneceram robustos nas análises de sensibilidade, demonstradas no Apêndice D. Notavelmente, o método de *trim-and-fill* para ajustar a estimativa de tamanho de efeito para possível viés de publicação não alterou de maneira clinicamente relevante o tamanho de efeito encontrado após adicionar dois estudos ‘faltantes’ (DMP -0.52; IC 95% -0.68, -0.36; $p < 0.0001$).

6.2.3 Aceitabilidade

Meta-análise de taxas de descontinuação por qualquer razão não indicaram um efeito significativo (RC = 0.59; IC 95% 0.15, 2.37; $p = 0.45$) (Figura 6.4). Houve evidência de heterogeneidade importante ($Q = 12.09$, $p = 0.002$; $I^2 = 83.5\%$). O teste de subgrupos identificou diferenças significativas entre compostos ($Q = 11.4$, $p = 0.0007$) e um efeito significativo foi observado para metilfenidato (RC = 0.25; IC 95% 0.11, 0.54; $p = 0.0005$; $I^2 = 0\%$), mas não para anfetaminas (RC 1.88; IC 95% 0.79, 4.46; $p = 0.15$).

Figura 6.4 – *Forest plot* para aceitabilidade de estimulantes em relação a placebo para pré-escolares



Fonte Sugaya et al., (38)

Os tamanhos de efeito correspondem à razão de chances [IC 95%]. Estimativas à esquerda favorecem os estimulantes. Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexametamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

Consideramos que houve muito baixa qualidade de evidência para esse desfecho. Nós optamos por não diminuir a qualidade de evidência para os seguintes domínios: limitações dos estudos, de maneira similar ao discutido para eficácia (seção 6.2.2); viés de publicação, pois taxas de descontinuação por qualquer razão não são desfechos de ECRC e por essa razão talvez sejam menos influenciados por práticas editoriais.

No entanto, nós diminuimos a qualidade de evidência em um nível devido aos seguintes domínios: evidência indireta, já que o estudo de dose fixa contribuiu com quase ~40% da evidência, mas esse protocolo de dosagem não é diretamente relacionado às práticas adotadas com estimulantes na rotina clínica; inconsistência, já que houve evidência considerável de heterogeneidade estatística.

Por fim, nós diminuimos a qualidade de evidência em dois níveis devido à imprecisão, já que o tamanho amostral foi pequeno e com poder insuficiente para detectar diferenças em desfechos dicotômicos, e o IC 95% se sobrepôs com efeito nulo e com efeitos clinicamente importantes nas duas direções (0.8, 1.25).

6.3 Discussão

Nosso estudo demonstrou a eficácia dos estimulantes no tratamento de crianças pré-escolares com TDAH. Ao todo, apenas cinco estudos com 489 participantes preencheram os critérios de elegibilidade para inclusão na nossa meta-

análise. Não obstante, nossos resultados demonstraram que houve moderada confiança no efeito moderado a favor dos estimulantes em comparação com placebo para mudança na gravidade dos sintomas de TDAH durante o tratamento (DMP = -0.59; IC 95% -0.77, -0.41). Embora este tamanho do efeito seja menor do que aquele tipicamente encontrado para essas medicações em crianças escolares e adolescentes, (140) nossas análises reforçam que os estimulantes são estratégias terapêuticas que devem ser consideradas e utilizadas para o manejo do TDAH em pré-escolares. Esses achados são particularmente relevantes no contexto das práticas clínicas atuais em relação ao tratamento de pré-escolares com TDAH na medida que a maioria dos profissionais de saúde não segue as diretrizes vigentes, (279) que recomendam a utilização de intervenções não farmacológicas como primeira-linha terapêutica nessa faixa etária, e utilizam medicamentos sem evidência robusta de eficácia ao invés de utilizar medicações estimulantes. (280)

Nós não conseguimos detectar um efeito significativo em relação à aceitabilidade, provavelmente pela quantidade de dados insuficientes em relação às descontinuações por qualquer razão nos estudos incluídos em nossas análises. Curiosamente, a análise de subgrupos estratificada por composto identificou diferenças significativas entre anfetaminas e metilfenidato, com redução da aceitabilidade do primeiro, mas não do segundo, em relação ao placebo. É possível que esse achado seja na verdade relacionado às diferenças no protocolo de dosagem entre os estudos com anfetamina (doses fixas) e metilfenidato (doses flexíveis), já que estudos indicam que apenas os estudos de doses flexíveis reduzem o risco de descontinuação da intervenção. (41) Portanto, estudos adicionais são necessários para avaliar com maior detalhe as possíveis diferenças na aceitabilidade entre metilfenidato e anfetaminas para crianças pré-escolares com TDAH.

6.3.1 Limitações

Nossos achados devem ser considerados junto com algumas limitações. Houve poucos estudos e participantes incluídos em nossas análises. É possível que existam diferenças entre compostos e/ou formulações, mas nós não conseguimos investigar esse ponto importante frente a escassez de dados disponíveis. Ademais, alguns dos estudos incluídos adotaram múltiplas etapas, por exemplo apenas

randomizaram indivíduos que responderam à medicação em uma fase aberta, o que pode maximizar a eficácia. É também importante notar que a maioria dos estudos foi realizada na América do Norte (ou seja, Estados Unidos e Canadá), o que pode limitar a generalização dos resultados para outros países. Por fim, apenas examinamos a mudança na gravidade dos sintomas do TDAH durante o tratamento, e não conseguimos investigar desfechos funcionais, por exemplo relações com os pais, funcionamento global da criança, entre outros; no entanto, essa limitação reflete a disponibilidade de dados nos ECRC dado que a maioria dos estudos ainda usam sintomas de TDAH como desfecho primário. (281)

7 OS EFEITOS DE DOSES DE ESTIMULANTES, E ESTRATÉGIAS DE DOSAGEM, NOS DESFECHOS TERAPÊUTICOS DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA META-ANÁLISE

Dados publicados: **Farhat LC**, Flores JM, Behling E, Avila-Quintero VJ, Lombroso A, Cortese S, **Polanczyk GV**, Bloch MH. The effects of stimulant dose and dosing strategy in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2022; 27(3): 1562-1572. doi: 10.1038/S41380-021-01391-9

7.1 Métodos

Os métodos adotados nessa revisão sistemática e meta-análise seguiram orientações sugeridas pelo Manual da Cochrane. (199) A forma de reportar os resultados deste estudo está em acordo com as sugestões do PRISMA. (266) O protocolo para esse estudo foi pré-registrado na PROSPERO (CRD42020161804)

7.1.1 Identificação de estudos elegíveis

Para identificar estudos elegíveis, nós consideramos as listas de ECRC que compararam ao menos uma intervenção farmacológica contra placebo, ou contra outra intervenção farmacológica, para o TDAH em crianças escolares, adolescentes e adultos conforme compilado pelo EAGG através de buscas sistemáticas em onze bases de dados online, incluindo BIOSIS Previews, CINAHL, CENTRAL, Embase, ERIC, MEDLINE, PsycInfo, PubMed, OpenGrey, *Web of Sciences*, ProQuest Teses & Dissertações (Reino Unido e Irlanda; resumos e internacional), e uma plataforma de registro de ensaios clínicos, a ICTRP. O EAGG também inspecionou cuidadosamente as listas de referências de diversas revisões sistemáticas previamente conduzidas sobre o tratamento farmacológico para o TDAH. Detalhes sobre essa busca do EAGG podem ser encontradas na meta-análise de rede de Cortese et al., (140); as buscas foram inicialmente realizadas considerando os estudos até 7 de abril de 2017, mas em seguida foram atualizadas para identificar estudos até 16 de junho de 2020 para esta revisão sistemática e meta-análise. Os termos utilizados para as buscas em cada uma das bases de dados foram reproduzidos no Apêndice E.

O EAGG não adotou restrições em relação à linguagem ou ao estado de publicação, ou seja, tanto estudos publicados quanto estudos não publicados foram considerados elegíveis.

7.1.2 Seleção de estudos elegíveis

Nós incluímos ECRC duplo-cego controlados por placebo que avaliaram os efeitos de estimulantes no tratamento de crianças escolares e adolescentes (5-18 anos) com diagnóstico primário de TDAH.

Em relação ao diagnóstico de TDAH, nós apenas incluímos estudos nos quais os participantes apresentaram diagnóstico formal de acordo com os critérios diagnósticos do DSM (versões III, III-R, IV, IV-TR, 5) ou da CID (versões 9, 10). Estudos que incluíram participantes no contexto de uma síndrome genética, por exemplo síndrome de deleção 22q11, ou exposição perinatal, por exemplo síndrome alcóolica fetal, foram excluídos. Nós não restringimos elegibilidade de acordo com subtipo de TDAH; apresentação clínica; presença de comorbidades neuropsiquiátricas; QI; sexo; raça, etnia; ou quaisquer outras características sociodemográficas.

Em relação à intervenção, nós apenas incluímos estudos que administraram formulações de anfetaminas ou metilfenidato licenciadas pelo FDA para o tratamento de TDAH em crianças escolares e adolescentes. Apenas estudos que administraram os estimulantes em monoterapia farmacológica foram incluídos. No entanto, considerando que o efeito de terapias não farmacológicas é incerto e provavelmente pequeno no manejo do TDAH, (148, 150) nós incluímos estudos que administraram tratamentos multimodais, ou seja, estudos que combinaram estimulantes com intervenções psicoterápicas. Em termos de doses, nós apenas incluímos estudos com doses (para estudos de doses fixas) ou doses máximas (para estudos de doses flexíveis) dentro dos limites licenciados pelo FDA em crianças escolares e adolescentes. Por fim, nós apenas incluímos estudos que administraram a mesma dose de estimulante por pelo menos cinco dias, período considerado suficiente pelos investigadores do MTA para determinar relações dose-resposta e identificar doses ótimas. (174) Nós não restringimos elegibilidade de acordo com via de administração, e tanto medicações administradas por via oral ou transdérmica foram consideradas elegíveis.

Em relação aos desenhos de estudo, estudos duplo-cego randomizados com apenas um participante (*N-of-1*) não foram considerados elegíveis. Ademais, estudos com alto risco de viés na randomização, por exemplo estudos quase-experimental nos quais os indivíduos foram alocados com base na ordem de chegada sem sequência aleatória, ou com quebra explícita de cegamento foram excluídos. Estudos nos quais os participantes foram otimizados antes da randomização foram excluídos da nossa revisão sistemática, dado nosso interesse em investigar as associações entre doses e desfechos clínicos subjetivos, que poderiam ser influenciados por conhecimento dos pacientes, cuidadores ou profissionais de saúde sobre o tratamento recebido.

Títulos e resumos foram inicialmente inspecionados e em seguida o texto inteiro das referências selecionadas na primeira etapa foram avaliados em detalhe para determinar elegibilidade. Dois revisores independentes conduziram cada uma das duas etapas, e conflitos foram discutidos com um terceiro revisor sênior.

7.1.3 Extração de dados

Referências relacionadas a um mesmo estudo foram agrupadas e dados agregados, ou seja, a nível dos grupos de tratamento, foram extraídos em uma planilha de Excel por dois revisores independentes; conflitos foram discutidos com um terceiro revisor sênior. Características dos estudos (país e ano de recrutamento; fonte de financiamento; braços de tratamento paralelos ou cruzados), participantes (idade média; porcentagem de meninos; porcentagem de indivíduos que se identificam como brancos), tratamento (medicação; protocolo de dosagem; doses; presença de psicoterapia adjuvante; duração), distribuição de participantes (números randomizados) e desfechos terapêuticos (seção 7.1.4) foram extraídas de cada estudo.

Em relação aos protocolos de dosagem, codificamos os estudos como de doses fixas, ou seja, estudos que randomizaram os participantes para doses específicas e não permitiram mudanças nas doses individuais ao longo do tratamento, ou doses flexíveis, ou seja, estudos que randomizaram os participantes para estimulantes ou placebo e determinaram as doses individualmente considerando a resposta clínica e a tolerabilidade de cada participante ao tratamento duplo-cego.

Em relação às doses, para estudos de doses fixas, nós extraímos a dose do grupo para o qual o participante foi randomizado, em mg/d. Alguns estudos de doses fixas adotaram protocolo de escalonamento forçado, por exemplo iniciaram a medicação em dose inferior à dose do grupo e realizaram aumentos progressivos até a dose alvo do grupo, que era então mantida. Nestes casos, nós extraímos a dose final no protocolo de escalonamento forçado. Para estudos de doses flexíveis, nós extraímos a dose máxima no protocolo de escalonamento, pois esta é uma variável pré-tratamento que indica os efeitos da intenção de escalonar até o alvo máximo, conforme necessário e tolerado.

Em alguns estudos, as doses foram determinadas considerando o peso corporal das crianças e adolescentes, por exemplo 1 mg/kg/d. Nestes casos, calculamos as doses em mg/d multiplicando o valor pelo peso médio da amostra; em casos nos quais o peso médio da amostra não foi reportado, nós utilizamos os dados provenientes das curvas de crescimento do Centro de Controle de Doenças dos EUA para identificar pesos medianos adequados para as diferentes fases do desenvolvimento (disponível em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm).

7.1.4 Desfechos terapêuticos

Desfechos terapêuticos clinicamente relevantes foram considerados ao final do período de tratamento duplo-cego. Os seguintes desfechos foram examinados nesse estudo:

- a) eficácia, mensurada através da mudança na gravidade de sintomas de TDAH ao longo do tratamento;
- b) tolerabilidade, mensurada através das taxas de descontinuações devido a eventos adversos;
- c) aceitabilidade, mensurada através das taxas de descontinuações por qualquer razão.

Para eficácia, nós consideramos estudos que mensuraram sintomas de TDAH através de escalas estruturadas, fossem elas validadas ou não. No caso de múltiplos instrumentos, nós preferimos ADHD-RS, (267) SNAP, (268) as escalas de Conners, (211, 269) ou qualquer outro instrumento, nessa ordem. No caso de múltiplos informantes, nós preferimos observadores/clínicos, professores e pais, nessa ordem.

Escores de mudança do início até o final do tratamento foram preferidos em relação aos escores do final do tratamento apenas; entretanto, nós também extraímos escores do final do tratamento quando esses foram os únicos dados disponíveis. (271) Dados de análises baseadas no princípio ITT foram preferidos; frequentemente, estes dados refletem métodos de imputação como última observação carregada em diante ou modelo múltiplo de medidas repetidas para lidar com dados faltantes. Também consideramos dados de participantes que completaram os estudos (ITT modificado) se esses fossem os únicos dados disponíveis. Nós extraímos DP quando disponível, mas para alguns estudos tivemos que calcular os DP com base em IC 95%, erro padrão da média ou valores de teste t e valores de p , seguindo as recomendações do Manual da Cochrane. (199) Para alguns estudos, não conseguimos calcular os DP. Nesses casos, realizamos diversos contatos, ou tentativas de contato, com os autores dos estudos; não conseguimos adquirir dados adicionais não publicados e, assim, para esses casos, nós imputamos os DP faltantes seguindo um método previamente validado para ECRC em depressão. (282) Para estudos cruzados, favorecemos os dados correspondentes ao período antes da troca de tratamentos, quando disponível; nos casos em que esses dados pré-cruzamento não estavam disponíveis, nós extraímos os dados dos estudos cruzados como se fossem estudos paralelos para evitar excluir estudos elegíveis.

7.1.5 Cálculo de doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas

Para agregar dados de estudos que testaram formulações diferentes de metilfenidato e anfetaminas, nós calculamos doses equivalentes de cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata, para medicações de metilfenidato e anfetamina, respectivamente. O cálculo de doses equivalentes é justificado, pois as medicações de metilfenidato e anfetaminas são compostas por essencialmente os mesmos ingredientes ativos (d-metilfenidato; d,l-anfetamina). Assim, podemos calcular fatores de conversão que ajustem para as diferenças nas quantidades de princípio ativo que as doses de diferentes formulações de metilfenidato e anfetaminas providenciam ao sistema nervoso central ao longo do dia em relação às quantidades fornecidas pelas formulações adotadas como referência. A Tabela 7.1 descreve os fatores de conversão adotados

para diferentes formulações. Procedimentos similares foram utilizados por outros investigadores renomados em TDAH, por exemplo os pesquisadores do MTA. (158, 283, 284)

Brevemente, para metilfenidato, consideramos as doses diárias de formulações de liberação imediata e prolongada equivalentes porque as formulações de liberação prolongada administradas uma vez ao dia fornecem quantidades diárias de d-metilfenidato que são comparáveis àquelas de formulações imediatas administradas múltiplas vezes ao dia. Para formulações de liberação estendida, adotamos um fator de conversão de 0.83 porque 18 mg/d de comprimidos de liberação estendida tiveram 91% da biodisponibilidade obtida com formulação de liberação imediata administrada em doses de 5 mg três vezes ao dia. Para a formulação transdérmica, adotamos um fator de conversão de 1.5 porque o adesivo de dose mais alto ($37.5 \text{ cm}^2 / 30 \text{ mg} / 9\text{h}$) levou a exposição comparável a 54 mg/d de comprimidos de liberação estendida. Para as formulações do enantiômeros d-metilfenidato, adotamos um fator de conversão de 2, uma vez que suas doses são totalmente compostas pelo princípio ativo (d-metilfenidato).

Para anfetaminas, consideramos doses diárias de sais mistos de anfetaminas de liberação imediata e prolongada equivalentes porque as formulações de liberação prolongada administradas uma vez ao dia fornecem quantidades diárias de d,l-anfetaminas que são comparáveis àquelas de formulações imediatas administradas múltiplas vezes ao dia. Para as demais anfetaminas, convertemos as doses considerando a equivalência de base de anfetamina. Especificamente, sais mistos de anfetamina são compostos por ~63% de base de anfetamina, mas produtos de d,l-anfetamina ou d-anfetamina são compostos de ~73% de base de anfetamina, enquanto produtos de anfetamina são compostos de 100% de base de anfetamina. Assim, para produtos de d,l-anfetamina e d-anfetamina, adotamos um fator de conversão de 1.16; para produtos de anfetamina, adotamos um fator de conversão de 1.6. Por fim, para a lisdexanfetamina, adotamos um fator de conversão de 0.45, uma vez que a exposição à d-anfetaminas com a administração de 75 mg de lisdexanfetamina foi semelhante à exposição de d,l-anfetaminas com a administração de 35 mg de sais mistos de anfetamina.

7.1.6 Análise estatística

Calculamos DMP (eficácia) e RC ou risco relativo (RR) (tolerabilidade, aceitabilidade) com IC 95%. As análises foram conduzidas separadamente para anfetaminas e metilfenidato. Todas as análises foram realizadas em R com os pacotes “*dosresmeta*” (285) e “*meta*”. (273) Um $p < 0.05$ foi utilizado como limiar para determinar significância. O código e banco de dados estão publicamente disponíveis na OSF ([doi.org/ 10.17605/OSF.IO/98WXT](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/98WXT)).

Inicialmente, os dados dos estudos foram combinados em meta-análises de efeitos aleatórios de dose-resposta em passo único (286) para estimar as associações entre as doses equivalentes dos estimulantes e os desfechos terapêuticos no manejo de crianças escolares e adolescentes com TDAH. As curvas de dose-resposta foram estimadas para estudos de doses fixas e estudos de doses flexíveis separadamente, já que apenas a evidência baseada nas análises dos estudos de doses fixas permite inferências rigorosas de associações dose-resposta, afinal não há variabilidade nas doses individuais nos diferentes braços de tratamento e o efeito do braço em relação ao placebo corresponde ao efeito médio da dose administrada. (287) Para estimar as curvas de dose-resposta, nós inicialmente consideramos diferentes modelos, por exemplo linear, quadrático e *splines* cúbicas com os nós nos percentis 10°, 50° e 90°. O modelo com melhor ajuste aos dados, conforme determinado pelos menores valores no critério de informação de Akaike (AIC) e no critério de informação Bayesiano (BIC) foi selecionado (vide Apêndice E). Para interpretar as curvas de dose-resposta, calculamos DMP (eficácia) e RR (tolerabilidade, aceitabilidade) para cada 10 mg/d até 60 mg/d e até 40 mg/d de equivalentes de metilfenidato e anfetamina, respectivamente, pois estas são as doses máximas licenciadas pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas de liberação imediata.

Tabela 7.1 – Fatores de conversão utilizados para calcular equivalentes de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas

Medicação	Dose máxima licenciada	Conversão	Recomendação de dose maiores que licenciada
Metilfenidato			
Liberação imediata			
Metilfenidato HCl comprimido	60 mg	x 1	Criança, adolescente: AACAP > 50 kg: 100 mg; NICE 90 mg (ou 2.1 mg/kg); Adulto: NICE 100 mg; CADDRA 100 mg
Metilfenidato HCl solução oral	60 mg	x 1	
d-metilfenidato HCl comprimido	Criança, adolescente: 20 mg Adulto: não licenciado	x 2	Criança, adolescente: AACAP 50 mg
Liberação prolongada			
Metilfenidato HCl comprimido	60 mg	x 1	Adolescente: AACAP 108 mg; CADDRA 90 mg; NICE 108 mg Adulto: NICE 108 mg; CADDRA 108 mg
Metilfenidato HCl cápsula	60 mg	x 1	
Metilfenidato HCl solução oral	60 mg	x 1	
Liberação estendida			
Metilfenidato HCl comprimido	Criança: 54 mg; Adolescente, adulto: 72 mg	x 0.83	Adolescente: AACAP 108 mg; CADDRA 90 mg; NICE 108 mg Adulto: NICE 108 mg; CADDRA 108 mg
Metilfenidato HCl cápsula	Criança, adolescente: 70 mg Adulto: 85 mg	x 0.83	
Metilfenidato transdérmico	Não licenciado para adultos	x 1.5	Criança, adolescente: AACAP 50 mg
Metilfenidato desintegração oral	Não licenciado para adultos	x 1.16	
d-metilfenidato HCl cápsula	Criança, adolescente: 30 mg Adulto: 40 mg	x 2	
Anfetaminas			
Liberação imediata			
Sais mistos de anfetaminas comprimido	40 mg	x 1	Criança, adolescente: AACAP > 50 kg: 60 mg Adulto: NICE: 60 mg; CADDRA: 50 mg
d-anfetamina sulfato comprimido	Adulto: não licenciado	x 1.16	
d,l-anfetamina sulfato comprimido	Adulto: não licenciado	x 1.16	Adulto: NICE: 60 mg; CADDRA: 50 mg
d,l-anfetamina sulfato desintegração oral	Adulto: não licenciado	x 1.16	
Liberação prolongada			
Sais mistos de anfetaminas cápsula	Criança: 30 mg Adolescente, adulto: 20 mg	x 1	Criança, adolescente: AACAP > 50 kg: 60 mg Adolescente, adulto: CADDRA: 50 mg
Sais mistos de anfetaminas cápsula tripla	Adolescente: 25 mg Adulto: 50 mg	x 1	
d-anfetamina sulfato cápsula	Criança, adolescente: 40 mg Adulto: não licenciado	x 1.16	Criança, adolescente: AACAP > 50 kg: 60 mg Adulto: CADDRA: 50 mg

Medicação	Dose máxima licenciada	Conversão	Recomendação de dose maiores que licenciada
Anfetaminas			
Liberação prolongada			
Anfetamina comprimidos	20 mg	x 1.6	
Anfetamina suspensão oral (Dyanaval XR ®)	20 mg	x 1.6	
Anfetamina suspensão oral (Adzenys ER ®)	12.5 mg	x 1.6	
Anfetamina desintegração oral	12.5 mg	x 1.6	
Pró-droga			
Dimesilato de lisdexanfetamina	70 mg	x 0.45	

Fonte Farhat et al., (41)

Abreviações: AACAP = Academia americana de psiquiatria da infância e adolescência; CADDRA = Aliança Canadense de Recursos em TDAH; NICE = Instituto Nacional para Saúde e Excelência no Cuidado.

Estudos de doses fixas podem aumentar o risco de descontinuações e minimizar a eficácia das doses altas, já que estas são utilizadas por qualquer participante, de maneira aleatória. Os estudos de dose flexível apresentam maior semelhança com a prática clínica, pois as doses altas são reservadas para aqueles que necessitam, e são capazes de tolerar, tais doses. (288) Assim, para incorporar esse racional em nossas análises, nós também conduzimos meta-análises genéricas de efeitos aleatórios com pesos estabelecidos pelo inverso da variância para comparar, através da evidência indireta gerada pela comparação com o placebo, os desfechos terapêuticos obtidos ao escalonar, conforme necessário e tolerado, as doses dos estimulantes até os limites máximos licenciados pelo FDA em relação a prescrever os estimulantes em uma dose fixa abaixo do limite máximo licenciado. (287) Para isso, inicialmente, estimamos DMP (eficácia) e RC (tolerabilidade, aceitabilidade) dos estimulantes contra placebo para estudos de doses flexíveis que escalonaram, conforme necessário e tolerado, acima de doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas de 50 mg/d e 30 mg/d, respectivamente; também estimamos os mesmos tamanhos de efeitos dos estimulantes contra placebo para estudos de doses fixas que prescreveram doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas abaixo de 50 mg/d e 30 mg/d, respectivamente. Em seguida, para comparar os tamanhos de efeito, calculamos a diferença entre os DMP (Δ DMP) e a razão entre os RC (RRC) dos estudos de doses flexíveis contra placebo e dos estudos de doses fixas contra placebo. Para estudos com múltiplos braços, por exemplo dois ou mais braços de doses fixas da mesma medicação abaixo de 50 mg/d de metilfenidato, nós combinamos os dados dos participantes seguindo recomendações do Manual da Cochrane para evitar contar os participantes no grupo placebo mais de uma vez. (289)

7.1.7 Avaliação de risco de viés e robustez das análises primárias

Consideramos o risco de viés para o desfecho primário dos estudos incluídos através da ferramenta da Cochrane. (274) Cinco domínios foram analisados: processo de randomização; desvios dos protocolos de intervenções; dados faltantes; mensuração do desfecho; seleção de resultados. Os estudos foram classificados em “baixo risco de viés”, “algum risco de viés” ou “alto risco de viés”.

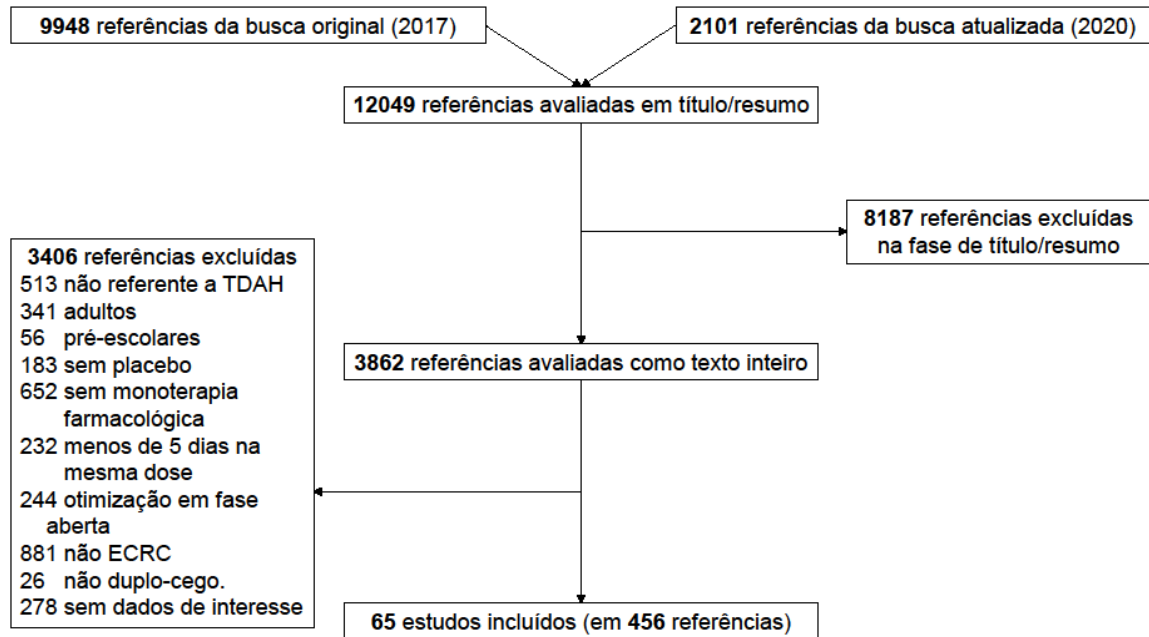
Para avaliar a robustez dos nossos achados, conduzimos diversas análises de sensibilidade. Para as curvas de dose-resposta, quando a *spline* foi identificada como o melhor modelo, nós também estimamos a função com os nós nos percentis 25º, 50º e 75º para avaliar estabilidade dos achados conforme outros estudos (290); também repetimos as análises excluindo os seguintes estudos: estudos classificados como de algum risco ou alto risco de viés; estudos cruzados; estudos com psicoterapia adjuvante; estudos com doses determinadas de acordo com peso; estudos com menos de duas semanas de duração.

Para a análise de evidência indireta considerando os efeitos de doses flexíveis contra doses fixas, também repetimos as análises considerando outros pontos de corte. Especificamente, para metilfenidato também consideramos 30 mg/d e 40 mg/d de equivalentes e para anfetaminas também consideramos 20 mg/d de equivalentes. Ademais, dado que as análises de evidência indireta são conduzidas a nível dos estudos (e não dos braços randomizados), é possível que os resultados fossem confundidos por outros fatores que diferem sistematicamente entre estudos de doses flexíveis e fixas e podem influenciar os desfechos terapêuticos. Assim, nós também realizamos uma série de comparações para identificar características que difeririam entre estudos de doses fixas e flexíveis (número de estudos, ano de publicação, tamanho médio dos estudos, risco de viés, idade dos participantes, sexo dos participantes, uso de mg/kg/d para determinar doses), e ajustamos nossas análises para essas covariáveis através da meta-regressão.

7.2 Resultados

7.2.1 Seleção de estudos e características dos estudos incluídos

As buscas nas bases de dados e na plataforma de ensaios clínicos identificaram 12049 referências que foram inspecionadas na etapa de títulos e resumos, das quais 3862 foram selecionadas e tiveram o texto inteiro avaliado na íntegra para determinação de elegibilidade. Dessas, 3406 foram excluídas enquanto 456 representando 65 estudos foram incluídos. A Figura 7.1 ilustra o processo de inclusão/exclusão, inclusive razões de exclusão das 3406 referências.

Figura 7.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos

Fonte Farhat et al., (41)

A Tabela 7.2 descreve as características dos estudos incluídos. Para metilfenidato, 57 estudos envolvendo 5414 crianças escolares e adolescentes foram incluídos. Esses indivíduos tinham idade média de 11 anos (DP 3), 72% eram meninos e 76% se identificaram como brancos. Os estudos apresentaram 157 braços terapêuticos, sendo a maioria (121, 77%) de doses fixas. Dezesete (30%) e quatro (7%) estudos foram classificados como de baixo risco e alto risco de viés, respectivamente (Tabela 7.3).

Para anfetaminas, 14 estudos envolvendo 2855 crianças escolares e adolescentes foram incluídos. Esses indivíduos tinham idade média de 12 anos (DP 3), 69% eram meninos e 74% se identificaram como brancos. Os estudos apresentaram 42 braços terapêuticos, sendo a maioria (34, 81%) de doses fixas. Oito estudos foram classificados como de baixo risco de viés, e nenhum foi classificado como de alto risco de viés (Tabela 7.3).

Tabela 7.2 – Característica dos estudos incluídos

	País	Idade Média (DP)	Menino	Branco	Número de pacientes	Desenho do estudo	Medicação	Protocolo de dosagem	Dose (mg/d)	Duração (semanas)
Abikoff_2009	US	10.1 (1.6)	79%	NR	19	Cruzado	MPH-ER	Doses flexíveis	54	4
Barkley_1991	US	8.5 (1.3)	90%	NR	40	Cruzado	MPH	Doses fixas	10, 20, 30	1
Barkley_2000	US	14.0 (NR)	89%	NR	35	Cruzado	MPH/ MAS	Doses fixas	10, 20/ 20, 40	1
Biederman_2002	US	8.6 (1.7)	77%	76%	584	Paralelo	MAS-ER	Doses fixas	10, 20, 30	3
Biederman_2007	US	9.0 (1.8)	69%	53%	290	Paralelo	LDX	Doses fixas	30, 50, 70	4
Brams_2018	US	12.4 (3.2)	62%	61%	264	Paralelo	MAS-ER	Doses flexíveis	25	4
Brown_1986	US	9.0 (1.8)	80%	NR	35	Paralelo	MPH	Doses fixas	20	12
Brown_1988	US	13.6 (0.6)	100%	0%	11	Cruzado	MPH	Doses fixas	10, 25, 42.5	2
Buitelaar_1996	NE	NR	94%	NR	21	Cruzado	MPH	Doses fixas	20	2
Childress_2009	US	8.7 (1.8)	64%	57%	253	Paralelo	d-MPH-ER	Doses fixas	10, 20, 30	5
Coghill_2013	Vários	10.9 (2.7)	71%	97%	336	Paralelo	LDX/ MPH-ER	Doses flexíveis	70/ 54	7
Corkum_2007	CA	8.5 (1.6)	71%	100%	28	Cruzado	MPH	Doses fixas	30, 45	1
Corkum_2020	CA	8.7 (2.0)	89%	89%	26	Cruzado	MPH-ER	Doses fixas	30	2
CRIT124DUS02	US	13.8 (1.6)	0%	70%	109	Cruzado	MPH-MR	Doses flexíveis	60	4
Diamond_1999	CA	8.3 (1.6)	70%	NR	91	Paralelo	MPH	Doses flexíveis	40	4
Döpfner_2003	DE	9.8 (2.2)	88%	NR	85	Paralelo	MPH-MR	Doses fixas	40	4
DuPaul_1996	US	11.1 (1.7)	79%	100%	24	Cruzado	MPH	Doses fixas	10, 20, 30	1
Findling_2008	US	8.8 (1.9)	66%	77%	274	Paralelo	MTS/ MPH-ER	Doses flexíveis	30, 54	7
Findling_2010	US	14.6 (1.3)	75%	77%	217	Paralelo	MTS	Doses flexíveis	30	7
Findling_2011	US	14.6 (1.3)	70%	79%	314	Paralelo	LDX	Doses fixas	30, 50, 70	4
Firestone_1981	CA	7.3 (1.1)	NR	NR	31	Paralelo	MPH	Doses flexíveis	30	12
Froehlich_2018	US	8.4 (1.2)	71%	81%	171	Cruzado	MPH-ER	Doses fixas	18, 36, 54	4
Gadow_2007	US	8.9 (1.9)	81%	87%	71	Cruzado	MPH	Doses fixas	10, 20, 30	2

	País	Idade Média (DP)	Menino	Branco	Número de pacientes	Desenho do estudo	Medicação	Protocolo de dosagem	Dose (mg/d)	Duração (semanas)
Gorman_2006	US	9.1 (2.0)	51%	93%	41	Cruzado	MPH	Doses fixas	30	3
Greenhill_2001	US	8.5 (0.8)	80%	NR	289	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 25, 50	~1
Greenhill_2002	US	9.0 (1.9)	81%	71%	321	Paralelo	MPH-MR	Doses flexíveis	60	3
Greenhill_2006	US	10.0 (2.7)	64%	60%	103	Paralelo	d-MPH-ER	Doses flexíveis	30	7
Handen_1996	US	8.7 (2.0)	52%	73%	44	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 30	1
Hoepfner_1997	US	9.6 (2.6)	78%	NR	50	Cruzado	MPH	Doses fixas	10, 20	1
Ialongo_1994	US	8.0 (1.4)	73%	78%	48	Paralelo	MPH	Doses fixas	10, 20	14
Ichikawa_2020	JP	10.0 (2.7)	83%	NR	76	Paralelo	LDX	Doses fixas	30, 50, 70	4
Klorman_1990	US	14.1 (1.7)	88%	96%	48	Cruzado	MPH	Doses fixas	35	3
Kupietz_1988	US	9.7 (NR)	NR	4%	58	Paralelo	MPH	Doses fixas	10, 15, 20	2
Lin_2014	Vários	10.9 (NR)	70%	74%	114	Paralelo	MPH-ER	Doses fixas	36	8
Lufi_2007	IL	9.5 (1.6)	63%	NR	19	Cruzado	MPH	Doses fixas	12.5	3
Mattingly_2020	US	8.8 (2.1)	64%	66%	89	Paralelo	MAS-ER	Doses fixas	6.25	4
McBride_1988	US	8.8 (NR)	75%	NR	70	Cruzado	MPH	Doses fixas	15	2
Newcorn_2008	US	10.1 (2.5)	72%	NR	294	Paralelo	MPH-ER	Doses flexíveis	54	6
Newcorn_2017a	US	14.7 (1.4)	66%	75%	464	Paralelo	LDX/ MPH-ER	Doses flexíveis	70/ 72	8
Newcorn_2017b	Vários	14.6 (1.4)	66%	73%	549	Paralelo	LDX/ MPH-ER	Doses fixas	70/ 72	6
Pelham_1993	US	8.2 (1.3)	100%	94%	31	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 30	~1
Pelham_1999	US	9.6 (1.6)	84%	88%	25	Cruzado	MPH/ MAS	Doses fixas	20, 35/ 15, 25	~1
Pelham_2005	US	9.8 (2.1)	93%	93%	27	Cruzado	MTS	Doses fixas	10, 20, 30	~1
Pelham_2014	US	9.4 (2.0)	98%	79%	48	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 30, 60	~2
Pliszka_1989	US	8.9 (1.7)	NR	NR	43	Cruzado	MPH	Doses fixas	20, 40	1
Pliszka_2000	US	8.1 (1.4)	NR	NR	58	Paralelo	MAS/ MPH	Doses fixas	30/ 50	1
Rapport_1987	US	8.5 (NR)	86%	100%	76	Cruzado	MPH	Doses fixas	5, 10, 15, 20	1
Riggs_2011	US	16.5 (1.3)	79%	62%	303	Paralelo	MPH-ER	Doses fixas	72	16

	País	Idade Média (DP)	Menino	Branco	Número de pacientes	Desenho do estudo	Medicação	Protocolo de dosagem	Dose (mg/d)	Duração (semanas)
Scharantee_2016	NE	11.4 (0.8)	100%	NR	50	Paralelo	MPH	Doses flexíveis	60	16
Smith_1998	US	13.8 (1.2)	88%	85%	45	Cruzado	MPH	Doses fixas	25, 50	~1
Smithee_1998	US	9.6 (1.5)	77%	NR	26	Cruzado	MPH	Doses fixas	27.5	2
Solanto_2009	US	8.8 (1.4)	44%	NR	30	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 25, 50	1
Spencer_2002a	US	9.8 (1.6)	88%	83%	82	Paralelo	MPH	Doses flexíveis	60	9
Spencer_2002b	US	9.9 (1.5)	83%	84%	78	Paralelo	MPH	Doses flexíveis	60	9
Spencer_2006	US	14.2 (1.2)	66%	74%	224	Paralelo	MAS-ER	Doses fixas	10, 20, 30	4
Stein_2003	US	9.0 (2.5)	70%	89%	47	Cruzado	MPH-ER	Doses fixas	18, 36, 54	1
Taylor_1987	GB	NR	NR	NR	48	Cruzado	MPH	Doses flexíveis	30	2
Tervo_2002	US	9.8 (2.8)	82%	NR	49	Cruzado	MPH	Doses fixas	20, 30	~1
van der Meere_1999	NE	9.0 (NR)	81%	NR	48	Paralelo	MPH	Doses fixas	10	7
Varley_1983	US	14.3 (NR)	77%	NR	22	Cruzado	MPH	Doses fixas	15, 30	1
Wigal_2004	US	9.8 (2.6)	88%	78%	132	Paralelo	d-MPH/ MPH	Doses flexíveis	40/ 40	4
Wigal_2015	US	10.8 (3.0)	67%	69%	230	Paralelo	MPH-ER	Doses fixas	10, 15, 20, 40	1
Wigal_2019	US	14.5 (1.3)	75%	71%	84	Cruzado	MAS/ MAS-ER	Doses fixas	12.5/ 25	1
Wilens_2010	US	9.2 (8.4)	84%	NR	30	Cruzado	MTS	Doses fixas	20	2
Zeiner_1999	NO	8.7 (1.2)	100%	NR	35	Cruzado	MPH	Doses fixas	15	3

Fonte Farhat et al., (41)

Abreviações: MAS = sais mistos de anfetaminas; MAS-ER = sais mistos de anfetaminas liberação prolongada; d-MPH = d-metilfenidato; d-MPH-ER = d-metilfenidato liberação estendida; LDX = dimesilato de lisdexametamina; MPH = metilfenidato; MPH-ER = metilfenidato liberação estendida; MPH-MR = metilfenidato liberação prolongada; MTS = metilfenidato transdérmico; NR = não reportado.

Tabela 7.3 – Risco de viés dos estudos incluídos

	Randomização	Desvio de intervenção	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Seleção de resultados	Risco de viés	Suporte
Abikoff_2009	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Indústria
Barkley_1991	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Barkley_2000	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Indústria
Biederman_2002	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Biederman_2007	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Indústria
Brams_2018	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Brown_1986	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Brown_1988	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Buitelaar_1996	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Não reportado
Childress_2009	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Indústria
Coghill_2013	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Indústria
Corkum_2008	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Corkum_2020	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
CRIT124DUS02	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Indústria
Diamond_1999	Algum risco	Alto risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Alto risco	Acadêmico
Döpfner_2003	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
DuPaul_1996	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Não reportado
Findling_2008	Algum risco	Algum risco	Alto risco	Algum risco	Algum risco	Alto risco	Indústria
Findling_2010	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Indústria
Findling_2011	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Firestone_1981	Algum risco	Algum risco	Alto risco	Algum risco	Algum risco	Alto risco	Acadêmico
Froehlich_2018	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico
Gadow_2007	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Gorman_2006	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Greenhill_2001	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico

	Randomização	Desvio de intervenção	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Seleção de resultados	Risco de viés	Suporte
Greenhill_2002	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Indústria
Greenhill_2006	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Indústria
Handen_1996	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico
Hoepfner_1997	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Não reportado
Ialongo_1994	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Não reportado
Ichikawa_2020	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Indústria
Klorman_1990	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico
Kupietz_1988	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico
Lin_2014	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Lufi_2007	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Não reportado
Mattingly_2020	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
McBride_1988	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Não reportado
Newcorn_2008	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Newcorn_2017a	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Indústria
Newcorn_2017b	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Pelham_1993	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico
Pelham_1999	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Indústria
Pelham_2005	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Indústria
Pelham_2014	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Acadêmico
Pliszka_1989	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Não reportado
Pliszka_2000	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Rapport_1987	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Não reportado
Riggs_2011	Baixo risco	Baixo risco	Algun risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico
Scharantee_2016	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Acadêmico
Smith_1998	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico
Smithee_1998	Algun risco	Algun risco	Algun risco	Baixo risco	Algun risco	Algun risco	Acadêmico

	Randomização	Desvio de intervenção	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Seleção de resultados	Risco de viés	Suporte
Solanto_2009	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Spencer_2002a	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Spencer_2002b	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Spencer_2006	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Stein_2003	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Taylor_1987	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Não reportado
Tervo_2002	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Algum risco	Alto risco	Não reportado
van der Meere_1999	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico
Varley_1983	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Não reportado
Wigal_2004	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Algum risco	Indústria
Wigal_2015	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Indústria
Wigal_2019	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Baixo risco	Indústria
Wilens_2010	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Baixo risco	Baixo risco	Algum risco	Indústria
Zeiner_1999	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Algum risco	Acadêmico

Fonte Farhat et al., (41)

7.2.2 Metilfenidato

7.2.2.1 Eficácia

A meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 206.48$, $p < 0.0001$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais na redução de sintomas de TDAH com aumentos de doses equivalentes de metilfenidato ao longo do intervalo de doses estudado; no entanto, estes ganhos foram progressivamente menores a partir de 30 mg/d de equivalentes de metilfenidato. A meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis também indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 257.36$, $p < 0.0001$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais constantes de $\Delta\text{DMP} = 0.18$ (IC 95% 0.16, 0.20) na redução de sintomas de TDAH para cada aumento de 10 mg/d nas doses de equivalentes de metilfenidato (Figura 7.2). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo escalonamento acima de 50 mg/d de equivalentes de metilfenidato com estudos de doses fixas em doses abaixo de 50 mg/d de equivalentes de metilfenidato indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 50 mg/d de equivalentes de metilfenidato esteve associado a maior eficácia em relação à prescrição de doses menores fixas ($\Delta\text{DMP} = -0.21$; IC 95% -0.34, -0.08; $p = 0.002$) (Figura 7.3).

7.2.2.2 Tolerabilidade

Para tolerabilidade, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 8.61$, $p = 0.003$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais constantes de 3.59% (IC 95% 1.18%, 6.07%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos para cada aumento de 1 mg/d nas doses dos equivalentes de metilfenidato. No entanto, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis não indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 0.08$, $p = 0.77$) (Figura 7.2). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo escalonamento acima de 50 mg/d com estudos de doses fixas em doses abaixo de 50 mg/d indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 50 mg/d não

esteve associado a menor tolerabilidade em relação à prescrição de doses menores fixas (RRC = 0.40; IC 95% 0.12, 1.32; $p = 0.18$) (Figura 7.3).

7.2.2.3 Aceitabilidade

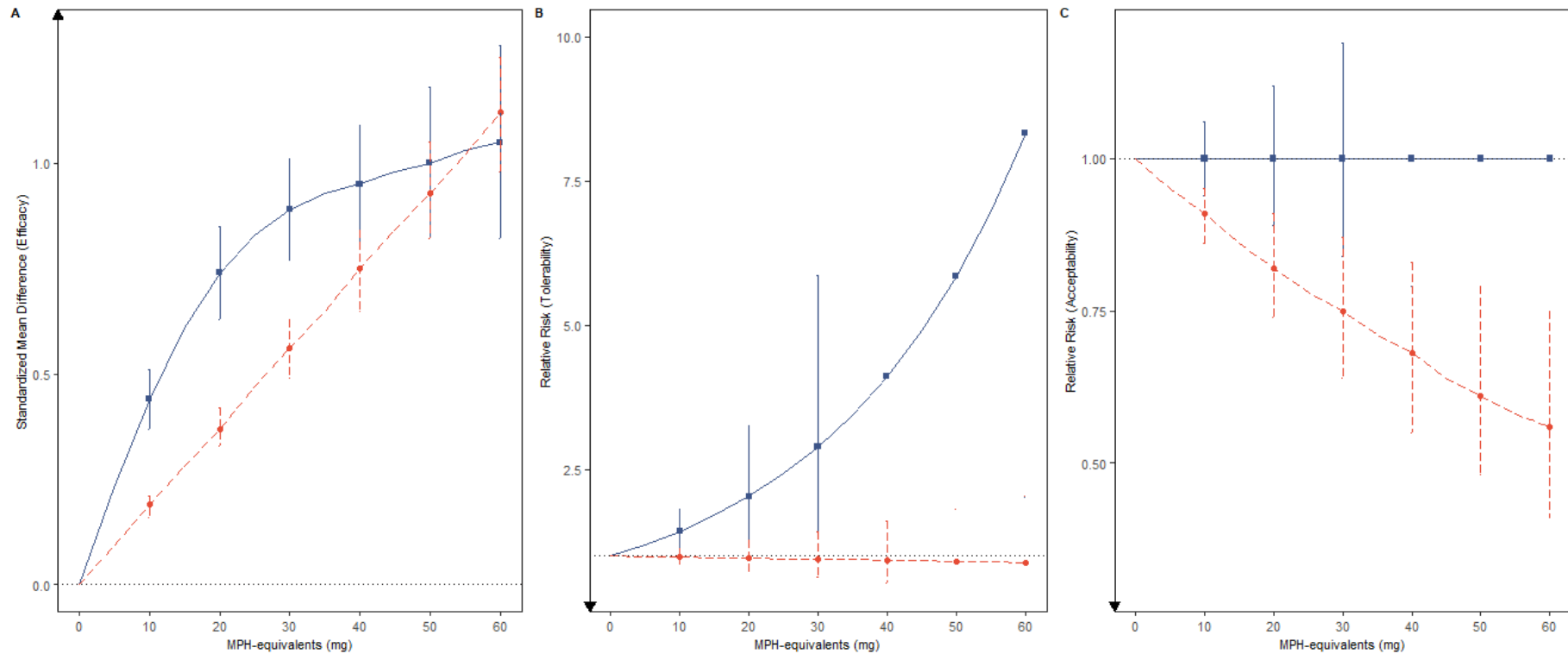
Para aceitabilidade, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas não indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 0$, $p = 0.98$). No entanto, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 14.25$, $p = 0.0002$) e demonstrou a presença de reduções adicionais constantes de 0.97% (IC 95% 0.47 %, 1.48%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação do tratamento por qualquer razão para cada aumento de 1 mg/d nas doses dos equivalentes de metilfenidato (Figura 7.2). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo escalonamento acima de 50 mg/d com estudos de doses fixas em doses abaixo de 50 mg/d indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 50 mg/d esteve associado a maior aceitabilidade em relação à prescrição de doses menores fixas (RRC = 0.54; IC 95% 0.31, 0.94; $p = 0.01$) (Figura 7.3).

7.2.2.4 Análises de sensibilidade

Os achados das análises de dose-resposta permaneceram robustos após a exclusão de estudos classificados como de algum risco ou alto risco de viés; estudos cruzados; estudos com psicoterapia adjuvante; estudos com doses determinadas de acordo com peso; estudos com menos de duas semanas de duração. Essas análises estão ilustradas no Apêndice E.

De maneira similar, os resultados da análise de evidência indireta se mantiveram robustos para os demais pontos de corte (30 mg/d e 40 mg/d) (Figura 7.3). Os estudos de doses fixas foram mais antigos (mediana [IQR] 1999 [1994.5, 2005] versus 2003 [1999.5, 2006]), envolveram um menor número de participantes (média [DP] 58 [52] versus 144 [98]) e apresentaram maior chance de determinar doses com base em pesos (51% versus 13%) em relação aos estudos de doses flexíveis. No entanto, o ajuste para essas possíveis covariáveis na análise de evidência indireta não alterou a interpretação dos achados, conforme demonstrado no Apêndice E.

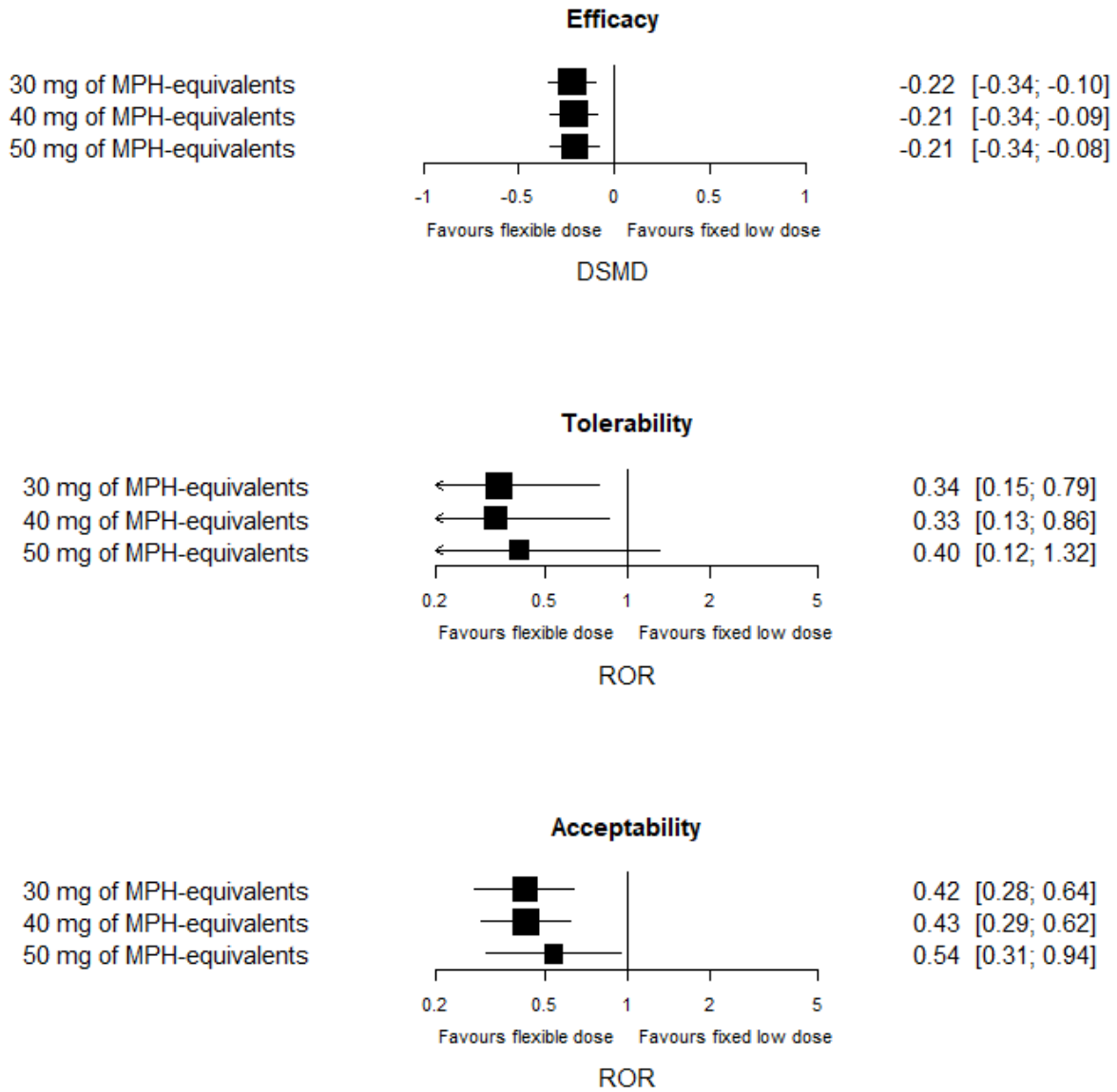
Figura 7.2 – Curvas de dose-resposta para estudos com metilfenidato



Fonte Farhat et al., (41)

Eficácia (painel A, esquerda), tolerabilidade (painel B, meio) e aceitabilidade (painel C, direita). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão.

Figura 7.3 – Análise de evidência indireta comparando estudos de doses flexíveis contra estudos doses fixas através do placebo para estudos com metilfenidato



Fonte Farhat et al., (41)

Eficácia (painel superior), tolerabilidade (painel intermediário) e aceitabilidade (painel inferior). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas [IC 95%]; para tolerabilidade e aceitabilidade, tamanhos de efeito são razão de chances [IC 95%]. Tamanhos de efeito à esquerda favorecem doses flexíveis.

7.2.3 Anfetaminas

7.2.3.1 Eficácia

Para eficácia, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 82.17$, $p < 0.0001$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais na redução de sintomas de TDAH com aumentos de doses até 20 mg/d de equivalentes de anfetaminas; a partir deste ponto, a curva de dose-resposta atingiu um platô e aumentos de doses não levaram a ganhos na redução de sintomas de TDAH. A meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis também indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 102.70$, $p < 0.0001$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais constantes de $\Delta\text{DMP} = 0.42$ (IC 95% 0.34, 0.51) na redução de sintomas de TDAH para cada aumento de 10 mg/d nas doses de equivalentes de anfetaminas (Figura 7.4). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo escalonamento acima de 30 mg/d de equivalentes de anfetaminas com estudos de doses fixas em doses abaixo de 30 mg/d de equivalentes de anfetaminas indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 30 mg/d esteve associado a maior eficácia em relação à prescrição de doses menores fixas ($\Delta\text{DMP} = -0.59$; IC 95% -0.99, -0.18; $p = 0.002$) (Figura 7.5).

7.2.3.1 Tolerabilidade

Para tolerabilidade, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 7.69$, $p = 0.005$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais constantes de 3.34% (IC 95% 0.97%, 5.78%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos para cada aumento de 1 mg/d nas doses dos equivalentes de anfetaminas. A meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis também indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 4.35$, $p = 0.03$) e demonstrou a presença de ganhos adicionais constantes de 2.63% (IC 95% 0.16%, 5.18%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos para cada aumento de 1 mg/d nas doses dos equivalentes de anfetaminas (Figura 7.4). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo

escalonamento acima de 30 mg/d com estudos de doses fixas em doses abaixo de 30 mg/d indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 30 mg/d não esteve associado a menor tolerabilidade em relação à prescrição de doses menores fixas (RRC 0.96; IC 95% 0.29, 3.15; $p = 0.73$) (Figura 7.5).

7.2.3.3 Aceitabilidade

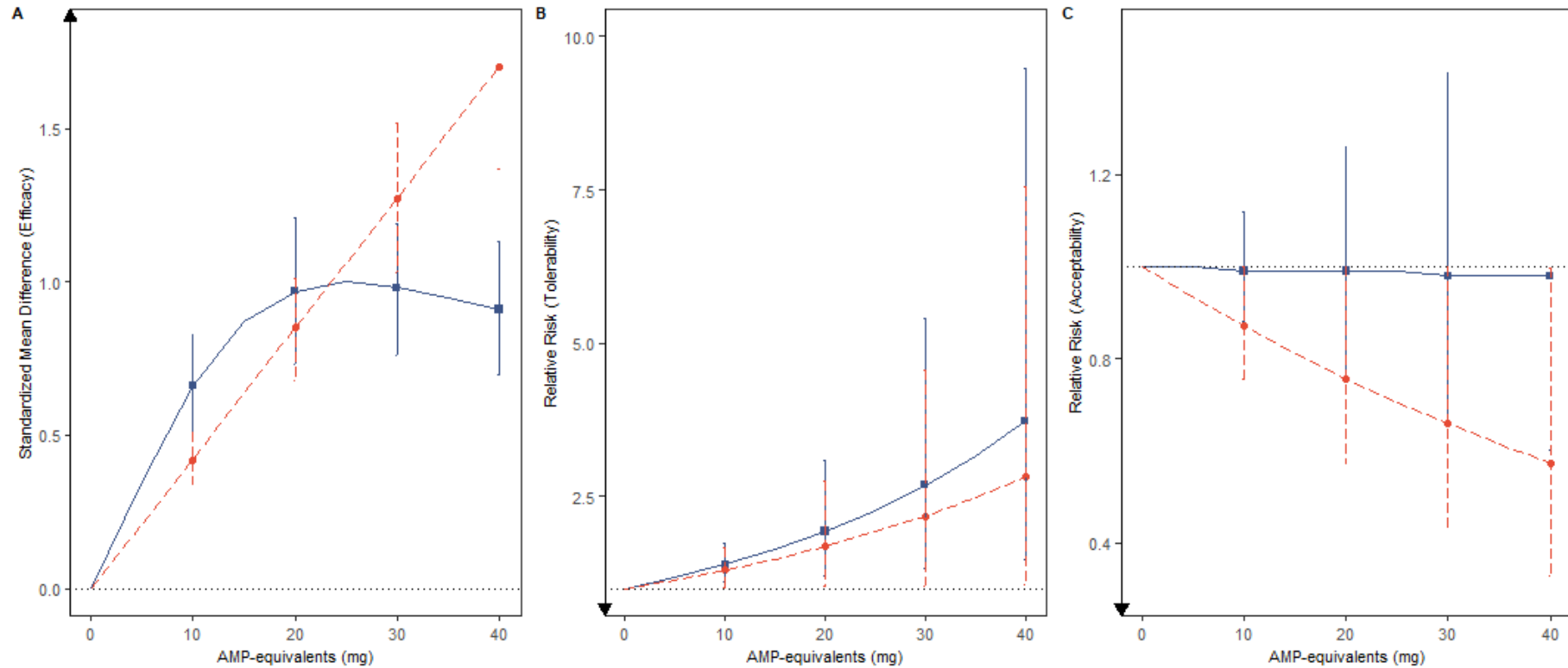
Para aceitabilidade, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses fixas não indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 0$, $p = 0.92$). No entanto, a meta-análise de dose-resposta com estudos de doses flexíveis indicou uma associação significativa ($\chi^2 = 3.87$, $p = 0.049$) e demonstrou a presença de reduções adicionais constantes de 1.39% (IC 95% 0.01%, 2.75%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação do tratamento por qualquer razão para cada aumento de 1 mg/d nas doses dos equivalentes de anfetaminas (Figura 7.4). A meta-análise comparando estudos de doses flexíveis permitindo escalonamento acima de 30 mg/d com estudos de doses fixas em doses abaixo de 30 mg/d indicou que o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima de 30 mg/d esteve associado a maior aceitabilidade em relação a prescrição de doses menores fixas (RRC 0.43; IC 95% 0.25, 0.76; $p = 0.003$) (Figura 7.5).

7.2.3.4 Análises de sensibilidade

Os achados das análises de dose-resposta permaneceram robustos após a exclusão de estudos classificados como de algum risco ou alto risco de viés; estudos cruzados; estudos com psicoterapia adjuvante; estudos com doses determinadas de acordo com peso; estudos com menos de duas semanas de duração. Essas análises estão ilustradas no Apêndice E.

De maneira similar, os resultados da análise de evidência indireta se mantiveram robustos para os demais pontos de corte (20 mg/d) (Figura 7.5). Não houve diferenças significativas entre estudos de doses fixas e estudos de doses flexíveis; assim, não realizamos ajustes para possíveis confundidores.

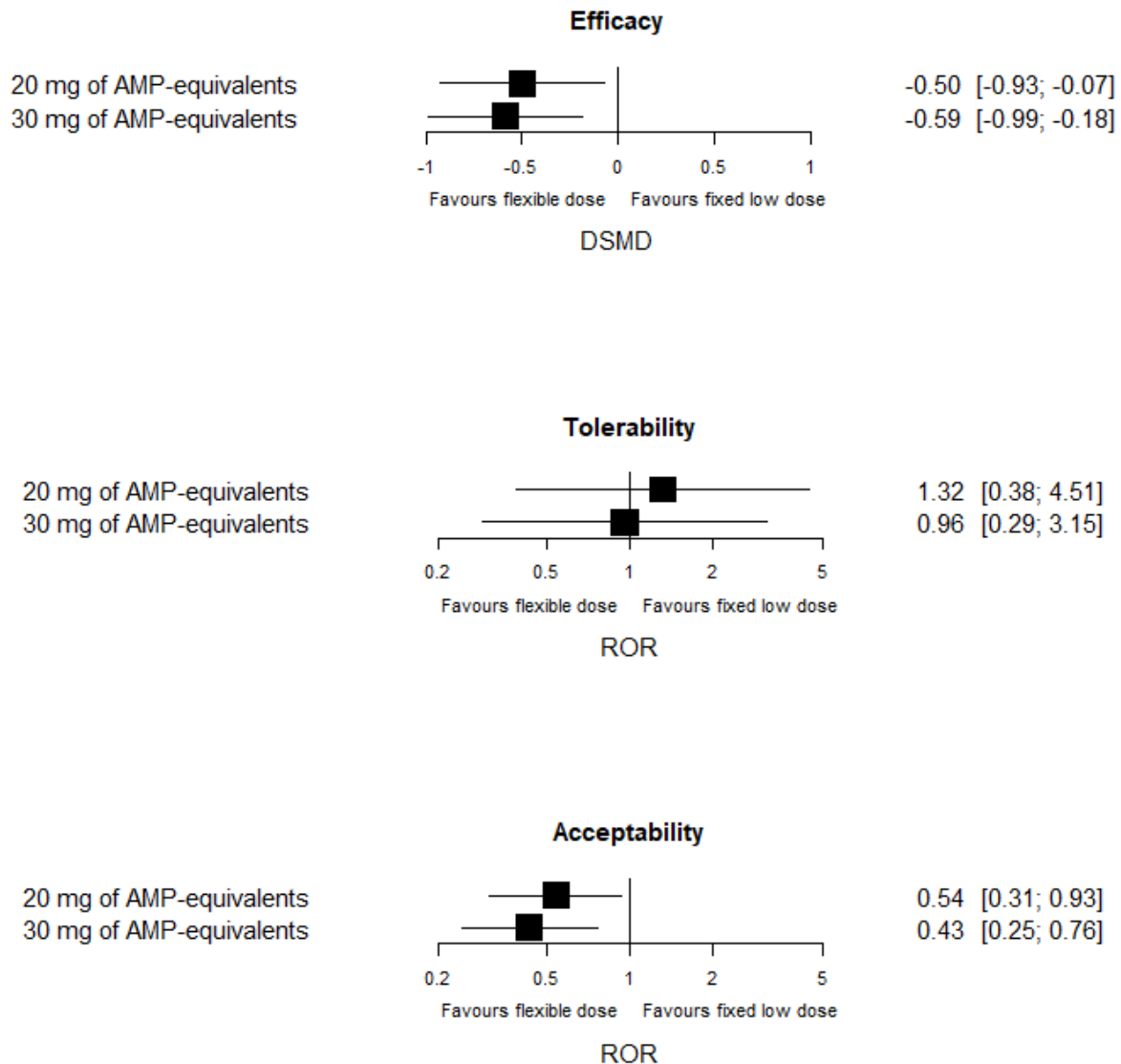
Figura 7.4 – Curvas de dose-resposta para anfetaminas



Fonte Farhat et al., (41)

Eficácia (painel A, esquerda), tolerabilidade (painel B, meio) e aceitabilidade (painel C, direita). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA de 40 mg/d. As barras verticais em cada ponto representam IC 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão.

Figura 7.5 – Análise de evidência indireta comparando estudos de doses flexíveis contra estudos doses fixas através do placebo para estudos com anfetaminas



Fonte Farhat et al., (41)

Eficácia (painel superior), tolerabilidade (painel intermediário) e aceitabilidade (painel inferior). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas [IC 95%]; para tolerabilidade e aceitabilidade, tamanhos de efeito são razão de chances [IC 95%]. Tamanhos de efeito à esquerda favorecem doses flexíveis.

7.3 Discussão

Nosso estudo demonstrou a existência de relações significativas entre doses de estimulantes, tanto metilfenidato quanto anfetaminas, e desfechos terapêuticos no manejo de TDAH em crianças escolares e adolescentes. De maneira geral, doses

mais altas dentro dos limites licenciados pelo FDA estiveram associadas a maior eficácia. Para estudos de doses fixas, os ganhos em eficácia foram progressivamente menores para as doses mais altas; esse achado é consistente com o racional de que os estudos de doses fixas podem minimizar o benefício das doses altas, dado que essas não são necessariamente utilizadas por aqueles que necessitam, e toleram, tais doses. (287) No entanto, para estudos de doses flexíveis os ganhos em eficácia foram razoavelmente constantes para aumentos fixos na dose alvo no protocolo de escalonamento; notavelmente, estudos que permitiram escalonamento conforme necessário e tolerado até a dose máxima de metilfenidato ou anfetaminas apresentaram maior eficácia em relação a estudos que prescreveram essas medicações em doses fixas menores. Esse achado é consistente com o racional de que os estudos de doses flexíveis podem maximizar o benefício das doses altas, pois essas só são utilizadas por aqueles indivíduos que necessitam de tais doses. (288)

Os efeitos colaterais e a descontinuação do tratamento representam uma preocupação importante de cuidadores e profissionais de saúde em relação ao uso de doses altas de estimulantes na prática clínica. Nossas análises demonstraram que, de fato, doses mais altas em geral estão associadas a maiores taxas de descontinuação por eventos adversos. No entanto, essa associação é particularmente clara nos estudos de doses fixas; estudos de doses flexíveis que permitiram escalonamento conforme necessário e tolerado até a dose máxima de metilfenidato ou anfetaminas não apresentaram redução de tolerabilidade em relação a estudos que prescreveram essas medicações em doses fixas menores. Ainda que esses achados pareçam conflitantes em um primeiro momento, é importante considerar que, em um protocolo de doses flexíveis, os profissionais de saúde podem reduzir as doses de estimulantes caso efeitos colaterais que não são bem tolerados apareçam, de maneira que o paciente não necessariamente precisa descontinuar a intervenção devido ao evento adverso. De fato, nossas análises também demonstraram que estudos de doses flexíveis que permitiram escalonamento conforme necessário ou tolerado até a dose máxima de metilfenidato ou anfetaminas apresentaram aumento da aceitabilidade do tratamento em relação a estudos que prescreveram essas medicações em doses fixas menores, possivelmente pelo ganho de eficácia associado a esse protocolo de dosagem. (172)

As diretrizes de entidades clínicas como NICE, AACAP e AAP recomendam a titulação flexível de estimulantes no tratamento do TDAH, (143-145) mas as evidências disponíveis sobre o tratamento de crianças escolares e adolescentes na comunidade indicam que uma proporção relativamente grande (30%-40%) desses indivíduos não recebe doses de estimulantes progressivamente maiores conforme esperado de acordo com o princípio do escalonamento (169, 171); quando existe titulação de doses, geralmente as doses administradas na comunidade ainda são relativamente baixas em relação às doses administradas em ECRC. (169) Cuidadores frequentemente expressam receio e hesitação em aumentar a dose dos estimulantes quando a criança ou adolescente apresenta alguma melhora clínica, e esta já foi identificada como uma das principais razões pelas quais os profissionais de saúde não conseguem implementar protocolo rigoroso de escalonamento de doses (170); de fato, estudos indicam que alguns profissionais de saúde orientam o escalonamento de doses a partir das preferências da família e da criança ao invés de considerar aspectos clínicos. (291) Nosso estudo fornece evidências importantes de que essas práticas inadequadas em relação ao escalonamento de doses podem contribuir para o subtratamento do TDAH na comunidade. É necessário que os profissionais de saúde realizem comunicação baseada em evidências com as famílias, e nosso estudo providencia dados que podem ser utilizados nessas discussões.

Nosso estudo foi baseado em médias, e, assim, não pode ser utilizado para identificar doses ótimas para pacientes individualmente. Tal nível de inferência só será possível quando houver dados suficientes para a análise integrada de ECRC e coortes do 'mundo real' a nível do paciente individual. Os efeitos médios encontrados nesse estudo são considerados para um 'paciente genérico' com TDAH no período escolar ou adolescência. Assim, é possível que pacientes específicos apresentem maiores, ou menores, ganhos em eficácia com escalonamento dos estimulantes até as doses máximas licenciadas pelo FDA. No entanto, na ausência de evidência individualizada, a prática clínica deve ser orientada por toda evidência disponível sobre um 'paciente genérico' que se assemelha ao máximo ao paciente que está sendo avaliado, seguindo o princípio ITT e da análise de dados a nível do grupo conforme realizado nesse estudo.

7.3.1 Limitações

Nosso estudo tem limitações. Primeiro, eficácia foi mensurada apenas como mudança na gravidade dos sintomas de TDAH ao longo do tratamento e não considerou desfechos funcionais; no entanto, essa limitação reflete limitações relacionadas à disponibilidade de dados nos ECRC dado que a maioria desses ainda usa sintomas de TDAH como desfecho primário. (281) Ademais, nossa definição de tolerabilidade apenas considerou descontinuações devido a eventos adversos; uma avaliação detalhada de eventos adversos individualmente seria clinicamente útil, e estudos futuros devem examinar esse ponto. É também importante ressaltar que as conversões utilizadas não são diretamente traduzidas para a prática clínica, pois profissionais de saúde devem considerar diferenças na presença e impacto de sintomas de TDAH ao longo dos dias, por exemplo como ilustrado pelo estudo COMACS. (138) Por fim, as crianças escolares e adolescentes que participam em ECRC, assim como suas famílias, podem estar mais motivados para receber estimulantes, e para aceitar doses mais elevadas, do que as crianças e famílias que buscam tratamento na prática clínica, o que pode afetar a generalização de nossos resultados.

8 DESFECHOS TERAPÊUTICOS COM DOSES LICENCIADAS E NÃO LICENCIADAS DE ESTIMULANTES PARA ADULTOS COM TDAH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dados aceitos para publicação, ainda não publicamente disponíveis: **Farhat LC**, Flores JM, Avila-Quintero VJ, **Polanczyk GV**, Cipriani A, Furukawa TA, Bloch MH, Cortese S. Treatment outcomes with licensed and unlicensed stimulant doses for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis.

8.1 Métodos

Os métodos adotados nessa revisão sistemática e meta-análise seguiram as orientações sugeridas pelo Manual da Cochrane. (199) A forma de reportar os resultados deste estudo está em acordo com as sugestões do PRISMA. (266) O protocolo para esse estudo foi pré-registrado na PROSPERO (CRD42020161804). Nós realizamos modificações no protocolo após nossa experiência com as análises para o estudo em crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**) e discussões com coautores; essas modificações foram realizadas antes das análises dos dados de adultos e encontram-se descritas na plataforma OSF (doi.org/10.17605/OSF.IO/47FS9).

8.1.1 Identificação de estudos elegíveis

De maneira similar ao estudo em crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**) nós utilizamos a lista de ECRC compilada pelo EAGG (conforme descrito na seção 7.1.1) para identificar estudos elegíveis para essa revisão sistemática e meta-análise. As mesmas bases de dados e a mesma plataforma de ensaios clínicos foram procuradas (seção 7.1.1). Os termos utilizados nas buscas também foram os mesmos (Apêndice E). Ademais, também não houve restrições de linguagem ou de estado de publicação, e tanto estudos publicados quanto não publicados foram considerados elegíveis. As buscas foram atualizadas até 22 de fevereiro de 2023 para esta revisão sistemática e meta-análise.

8.1.2 Seleção de estudos elegíveis

Nós incluímos ECRC duplo-cego controlados por placebo que avaliaram os efeitos de estimulantes no tratamento de adultos (≥ 18 anos) com um diagnóstico primário de TDAH.

Em relação ao diagnóstico de TDAH, nós apenas incluímos estudos nos quais os participantes apresentaram diagnóstico formal de acordo com os critérios diagnósticos do DSM (versões III, III-R, IV, IV-TR, 5) ou da CID (versões 9, 10, 11). Nós não restringimos elegibilidade de acordo com subtipo de TDAH; apresentação clínica; presença de comorbidades neuropsiquiátricas; QI; sexo; raça, etnia; ou qualquer outra característica sociodemográfica.

Em relação à intervenção, nós incluímos estudos que administraram qualquer formulação de anfetaminas ou metilfenidato em monoterapia por ao menos uma semana. Nós excluímos estudos com tratamentos farmacológicos concomitantes ou tratamentos multimodais, ou seja, estudos que combinaram estimulantes com terapias não farmacológicas, exceto para aqueles estudos que administraram psicoeducação. Nós não restringimos elegibilidade de acordo com protocolo de dosagem, doses ou via de administração, por exemplo oral ou transdérmica. Nós consideramos como elegíveis tanto formulações de estimulantes licenciados quanto formulações não licenciadas para o tratamento do TDAH em adultos.

Em relação aos desenhos de estudo, estudos duplo-cego randomizados com apenas um participante (*N-of-1*) não foram considerados elegíveis. Estudos com alto risco de viés na randomização, por exemplo estudos quase-experimental nos quais os indivíduos foram alocados com base na ordem de chegada sem sequência aleatória, ou com quebra explícita de cegamento tampouco foram considerados elegíveis. Estudos nos quais os participantes foram otimizados antes da randomização foram excluídos da nossa revisão sistemática, dado nosso interesse em investigar as associações entre doses e desfechos clínicos subjetivos, que poderiam ser influenciados por conhecimento dos pacientes, cuidadores ou profissionais de saúde sobre o tratamento recebido.

Títulos e resumos foram inicialmente inspecionados e em seguida o texto inteiro das referências selecionadas na primeira etapa foi avaliado minuciosamente para determinar elegibilidade. Dois revisores independentes conduziram cada uma das duas etapas, e conflitos foram discutidos com um terceiro revisor sênior.

8.1.3 *Extração de dados*

Os procedimentos de extração de dados foram similares àqueles adotados no estudo de crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**) (conforme descrito na seção 7.1.3). Neste estudo, nós também determinamos se os braços de estimulantes estavam dentro (doses licenciadas) ou acima (doses não licenciadas) dos limites sugeridos pelo FDA para cada medicação (Tabela 7.1) Para os estudos em que doses foram determinadas considerando o peso corporal dos adultos, por exemplo 1 mg/kg/d, nós calculamos as doses em mg/d multiplicando o valor pelo peso médio da amostra; em casos nos quais o peso médio da amostra não foi reportado, nós assumimos um peso de 70 kg.

8.1.4 *Desfechos terapêuticos*

De maneira similar ao estudo de crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**), nós consideramos eficácia (desfecho primário), tolerabilidade e aceitabilidade (conforme descrito na seção 7.1.4). Para eficácia, no caso de múltiplos instrumentos, nós preferimos ADHD-RS, (267) as escalas de Conners, (211, 269) ou qualquer outro instrumento, nessa ordem. No caso de múltiplos informantes, nós preferimos observadores/clínicos e os próprios indivíduos, nessa ordem. Não houve necessidade de imputar DP faltantes.

8.1.5 *Cálculo de doses equivalentes de metilfenidato e anfetaminas*

Para agregar dados de estudos que testaram formulações diferentes de metilfenidato e anfetaminas, nós calculamos doses equivalentes de cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata, para medicações de metilfenidato e anfetamina, respectivamente. O cálculo de doses equivalentes foi realizado de maneira idêntica ao descrito no estudo de crianças escolares e adolescentes (**Capítulo 7**) (conforme descrito na seção 7.1.5; vide Tabela 7.1 para fatores de conversão).

8.1.6 Análise estatística

Calculamos DMP (eficácia) e RC (tolerabilidade, aceitabilidade) com IC 95%. As análises foram conduzidas separadamente para anfetaminas e metilfenidato e cada um dos desfechos. Todas as análises foram realizadas em R com os pacotes “*dosresmeta*” (285) e “*meta*”. (273) $p < 0.05$ em geral foi utilizado como limiar para determinar significância; para os testes de incoerência nas meta-análises de rede (conforme descrito abaixo), $p < 0.10$ foi utilizado como limiar para determinar significância já que os testes de incoerência frequentemente apresentam baixo poder estatístico. O código e banco de dados estão publicamente disponíveis na OSF ([doi.org/ 10.17605/OSF.IO/98WXT](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/98WXT)).

Inicialmente, nós conduzimos uma meta-análise de efeitos aleatórios de dose-resposta em passo único (286) com os estudos de doses fixas para estimar as associações entre as doses dos estimulantes e os desfechos terapêuticos no manejo de adultos com TDAH. Nós utilizamos *splines* cúbicas com os nós nos percentis 10^o, 50^o e 90^o para estimar as curvas de dose-resposta; nos casos em que o segundo coeficiente da *spline* não foi estatisticamente diferente de zero de acordo com um teste de Wald, (285) nós utilizamos um modelo linear/log-linear para estimar as curvas de dose-resposta ao invés do modelo de *spline*. Para interpretar as curvas de dose-resposta, estimamos DMP (eficácia) e RC (tolerabilidade, aceitabilidade) para cada 5 mg/d ao longo de todo o intervalo de doses estudado tanto para metilfenidato quanto para anfetaminas. Como DMP e RC não são diretamente interpretáveis, nós convertimos esses tamanhos de efeitos para valores na escala ADHD-RS e número necessário para causar dano (NNH), respectivamente (procedimentos descritos no Apêndice F). Para eficácia, nós também identificamos as doses médias que estiveram associadas a 50% (ED50) e 95% (ED95) da redução máxima de sintomas de TDAH comparado com placebo. (292)

Em seguida, nós conduzimos meta-análise de rede de efeitos aleatórios para avaliar os efeitos comparativos de placebo, doses licenciadas e doses não licenciadas de estimulantes para adultos com TDAH. Nós avaliamos a plausibilidade da suposição de transitividade através da descrição e comparação de características clínicas e metodológicas entre as comparações (Apêndice F). Nós assumimos que variância da heterogeneidade τ^2 era comum entre as comparações.

Para as meta-análises de dose-resposta, nós quantificamos a heterogeneidade com o coeficiente de partição de variância (VPC) (286); para as meta-análises de rede, nós quantificamos a heterogeneidade com base na comparação de τ^2 com achados prévios sobre a distribuição empírica de τ^2 para desfechos contínuos (293) e categóricos. (294) Nas meta-análises de rede, nós avaliamos a presença de incoerência com testes globais e locais. (295, 296)

8.1.7 Avaliação de risco de viés e robustez das análises primárias

Consideramos o risco de viés para o desfecho primário dos estudos incluídos através da ferramenta da Cochrane. (274) Cinco domínios foram analisados: processo de randomização; desvios dos protocolos de intervenções; dados faltantes; mensuração do desfecho; seleção de resultados. Os estudos foram classificados em “baixo risco”, “algum risco” ou “alto risco”.

Para avaliar a qualidade de evidência, ou seja, a confiança de que o tamanho de efeito encontrado através da meta-análise está correto, utilizamos a metodologia de Confiança em Meta-Análises de Rede (CINeMA), (297) que considera seis domínios: viés nos estudos incluídos; viés de publicação e dados faltantes; evidência indireta; imprecisão; heterogeneidade; e incoerência. A presença de um fator determinou a redução da qualidade de evidência em um ou dois níveis, e as reduções foram somadas para estimar a qualidade da evidência para cada um dos desfechos estudados. A qualidade de evidência foi classificada como “alta”, “moderada”, “baixa” e “muito baixa”.

Para avaliar a robustez dos nossos achados, conduzimos diversas análises de sensibilidade. Para as meta-análises de dose-resposta, estimamos *splines* cúbicas restritas com os nós nos percentis 25º, 50º e 75º conforme outros estudos. (290) Também repetimos as meta-análises de dose-resposta que avaliaram eficácia excluindo estudos classificados como de alto risco de viés e estudos cruzados, separadamente. Para as meta-análises de rede, repetimos as análises considerando as doses equivalentes de metilfenidato / anfetaminas e os limites licenciados pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas de liberação imediata para classificar os braços estimulantes como dentro ou acima dos limites recomendados pelo FDA. Esta análise é relevante, pois permitiu a inclusão de estudos que avaliaram formulações que não são especificamente aprovadas pelo

FDA para o tratamento de TDAH em adultos, mas que puderam ser convertidas em doses equivalentes. Ademais, porque alguns estudos de doses flexíveis que tiveram como objetivo escalonar as doses até valores acima dos limites recomendados pelo FDA no final acabaram por administrar doses mais baixas, nós também repetimos as meta-análises de rede classificando estudos de dose flexível de acordo com as doses médias, em vez da dose máxima no protocolo de escalonamento. Além disso, também repetimos as meta-análises de rede que avaliaram eficácia excluindo estudos classificados como de alto risco de viés e estudos cruzados, separadamente. Dado que descontinuações do tratamento foram eventos raros em alguns dos estudos, (272) nós repetimos as meta-análises de rede que avaliaram tolerabilidade e aceitabilidade com efeitos fixos de Mantel-Haenszel. Por último, porque o escalonamento de doses pode maximizar a mudança na gravidade dos sintomas de TDAH e minimizar as taxas de descontinuação, (41) de maneira similar ao descrito no estudo de crianças e adolescentes (**Capítulo 7**), nós conduzimos meta-análises de evidência indireta para examinar os efeitos comparativos de estudos que permitiram o escalonamento, conforme necessário e tolerado, acima da dose máxima de estimulantes licenciada pelo FDA em relação a estudos que prescreveram essas medicações em doses fixas dentro dos limites licenciados pelo FDA (seção 7.1.6).

8.2 Resultados

8.2.1 Seleção de estudos e características dos estudos incluídos

As buscas nas bases de dados online e na plataforma de registro de ensaios clínicos identificaram 14331 referências, das quais 10353 foram excluídas na etapa de inspeção de títulos e resumos. As demais 3978 referências tiveram o texto inteiro avaliado na íntegra para consideração de elegibilidade, e apenas 47 estudos representados em 256 referências foram incluídos na meta-análise. A Figura 8.1 ilustra o processo de inclusão/exclusão, com razões de exclusão para as 3722 referências. A lista de estudos excluídos, com razões de exclusão para cada uma das 3722 referências, encontra-se na plataforma OSF (doi.org/10.17605/OSF.IO/47FS9).

Dos 47 estudos incluídos, 29 e 18 foram conduzidos com metilfenidato e anfetaminas, respectivamente. Ao todo, 7714 participantes foram incluídos, sendo 5125 e 2589 incluídos nas análises de metilfenidato e anfetamina, respectivamente. Os participantes tiveram idade média de 35 anos (DP 11), 4204 (56% daqueles com dados disponíveis) eram homens e 5153 (87% daqueles com dados disponíveis) eram brancos. A maioria dos estudos recrutou participantes com diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV (40, 85%) e foi conduzida exclusivamente nos Estados Unidos (32, 68%). Além disso, a maioria dos estudos adotou um desenho de doses flexíveis (27, 57%) e utilizou braços paralelos (29, 62%). A duração mediana dos estudos foi de 4.5 semanas (IQR 3, 6) (Tabela 8.1). Em relação ao risco de viés, 8 (18.2%), 22 (50%) e 14 (31.8%) dos estudos foram classificados como de alto risco, algum risco e baixo risco de viés, respectivamente (Figura 8.2).

Figura 8.1 – Diagrama PRISMA ilustrando o processo de seleção dos estudos

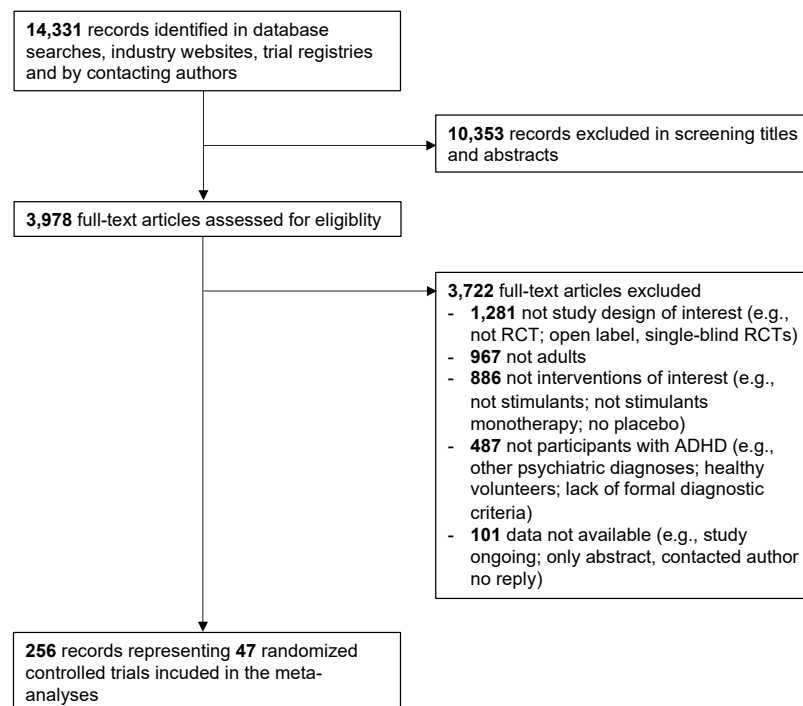


Tabela 8.1 – Característica dos estudos incluídos

	País	Idade Intervalo; Média (DP)	Número de pacientes	Menino n (%)	Branco n (%)	Critério	Tratamentos (dose min.-máx.[média])	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho do estudo	Desfechos	Suporte
Spencer et al 1995	USA (NR)	18–60; 40 (10)	25	12 (43)	25 (100)	DSM-III	MPH (35–70 [63] mg/d) ^a ; PBO	Doses flexíveis	3	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	NR
Levin et al 2001	USA (NR)	19–56; 38 (9)	20	13 (65)	NR	DSM-IV	MPH (20 mg/d); PBO	Doses fixas	4	Paralelo	Aceitabilidade	NR
Tenenbaum et al 2002	USA (NR)	24–53; 42 (NR)	24	11 (46)	24 (100)	DSM-IV	MPH (10–45 [NR] mg/d); PBO	Doses flexíveis	3	Cruzado	Barkley ADHD-RS (individual)	Henkel
Kooij et al 2004	NLD (NR)	20–56; 39 (NR)	45	24 (53)	NR	DSM-IV	MPH (35–70 [63] mg/d) ^a ; PBO	Doses flexíveis	3	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	Acadêmico
Spencer et al 2005	USA (NR)	19–60; 37 (10)	146	85 (58)	NR	DSM-IV	MPH (35–90 ^c [82] mg/d); PBO	Doses flexíveis	6	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Acadêmico
Wender et al 2011	USA (NR)	21–55; 37 (9)	116	84 (72)	NR	DSM-IV	MPH (30–60 [45] mg/d); PBO	Doses flexíveis	2	Cruzado	WRAADDS (clínico)	Acadêmico
Schranter et al 2016	NLDG (2011)	23–40; 29 (5)	49	49 (100)	NR	DSM-IV	MPH (NR–60 [51.1] mg/d); PBO	Doses flexíveis	16	Paralelo	Tolerabilidade, aceitabilidade	Acadêmico
Biehl et al 2016	DEU (2011)	18–50; 36 (10)	29	18 (62)	NR	DSM-IV	MPH (10–60 [49] mg/d); PBO	Doses flexíveis	6	Paralelo	Conners (individual), aceitabilidade	Acadêmico
Jain et al 2007	CAN (2003)	18–60; 38 (11)	39	23 (59)	36 (92)	DSM-IV	MPH (NR–80 [57.8] mg/d); PBO	Doses flexíveis	3	Cruzado	Conners (individual)	Purdue
Rösler et al 2009	DEU (2004)	≥ 18; 35 (10)	359	178 (49)	NR	DSM-IV	MPH-MR (10–60 [41.2] mg/d); PBO	Doses flexíveis	24	Paralelo	Conners (individual), tolerabilidade, aceitabilidade	Medice
Philipsen et al 2015	DEU (2007)	18–60; 35 (10)	210	99 (47)	208 (99)	DSM-IV	MPH-MR (10–60 [48.8] mg/d); PBO	Doses flexíveis	13	Paralelo	Conners (clínico),	Acadêmico

	País	Idade Intervalo; Média (DP)	Número de pacientes	Menino n (%)	Branco n (%)	Critério	Tratamentos (dose min.-máx.[média])	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho do estudo	Desfechos	Suporte
Retz et al 2012	DEU (2008)	≥ 18; 37 (10)	162	76 (47)	NR	DSM-IV	MPH-MR (NR–80 ^d [66] mg/d); PBO	Doses flexíveis	8	Paralelo	tolerabilidade, aceitabilidade WRAADS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade ADHD-RS (clínico),	Medice
Huss et al 2014	Múltiplos (2010)	18–60; 35 (11)	725	395 (54)	649 (89)	DSM-IV	MPH-MR (40/60/80 mg/d); PBO	Doses fixas	9	Paralelo	tolerabilidade, aceitabilidade AISRS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Novartis
Biederman et al 2010	USA (2003)	19–60; 36 (9)	227	NR	NR	DSM-IV	MPH-ER (36–90 ^e [78.4] mg/d); PBO	Doses flexíveis	6	Paralelo	tolerabilidade, aceitabilidade	Janssen
Reimherr et al 2007	USA (2004)	18–65; 31 (11)	47	31 (66)	NR	DSM-IV	MPH-ER (18–90 [66] mg/d); PBO	Doses flexíveis	4	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	Janssen
Medori et al 2008	Europa (2005)	18–65; 34 (10)	401	218 (54)	391 (97)	DSM-IV	MPH-ER (18/36/54/72 mg/d); PBO	Doses fixas	5	Paralelo	Conners (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Janssen
Winhusen et al 2010	USA (2005)	18–55; 38 (10)	255	144 (56)	211 (83)	DSM-IV	MPH-ER (18–72 [63] mg/d); PBO	Doses flexíveis	4	Paralelo	ADHD-RS (clínico) AISRS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Acadêmico
Adler et al 2009	USA (2006)	18–65; 40 (12)	229	127 (56)	195 (86)	DSM-IV	MPH-ER (36–108 [67.7] mg/d); PBO	Doses flexíveis	7	Paralelo	tolerabilidade, aceitabilidade	Janssen
Ginsberg et al 2012	SWE (2007)	21–61; 34 (11)	30	30 (100)	NR	DSM-IV	MPH-ER (72 mg/d); PBO	Doses fixas	5	Paralelo	Conners (clínico)	Acadêmico
Herring et al 2012	USA (2007)	18–55; 38 (12)	51	32 (63)	NR	DSM-IV	MPH-ER (36–72 [NR] mg/d); PBO	Doses flexíveis	4	Cruzado	Conners (clínico), aceitabilidade ADHD-RS (individual), tolerabilidade, aceitabilidade	Merck
Bron et al 2014	NLD (2007)	18–55; 30 (7)	22	17 (77)	NR	DSM-IV	MPH-ER (72 mg/d); PBO	Doses fixas	2	Cruzado	tolerabilidade, aceitabilidade	Acadêmico
Casas et al 2013	Europa (2008)	18–65; 35 (10)	279	146 (52)	267 (95)	DSM-IV	MPH-ER (54/72 mg/d); PBO	Doses fixas	13	Paralelo	Conners (clínico),	Janssen

	País	Idade Intervalo; Média (DP)	Número de pacientes	Menino n (%)	Branco n (%)	Critério	Tratamentos (dose min.-máx.[média])	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho do estudo	Desfechos	Suporte
Goodman et al 2017	USA (2009)	18–65; 36 (12)	349	184 (53)	288 (83)	DSM-IV	MPH-ER (18–72 [54.89] mg/d); PBO	Doses flexíveis	6	Paralelo	tolerabilidade, aceitabilidade AISRS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Janssen
Weisler et al 2012	USA (2009)	18–55; 33 (10)	141	88 (62)	125 (89)	DSM-IV	MPH-ER (54 mg/d); PBO	Doses fixas	6	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Janssen
Takahashi et al 2014	JPN (2011)	18–64; 34 (9)	284	139 (49)	NR	DSM-IV	MPH-ER (18–72 [52] mg/d); PBO	Doses flexíveis	8	Paralelo	Conners (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade ADHD-RS	Janssen
Weiss et al 2021	América do Norte (2014)	≥ 18; 36 (12)	375	177 (47)	317 (85)	DSM-5	MPH-ER (25/45/70/100 mg/d); PBO	Doses fixas	4	Paralelo	(clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Purdue
Asherson et al (2023)	GBR (2016)	16–25; 20 (2)	200	200 (100)	125 (63)	DSM-5	MPH-ER (18–72 [54] mg/d); PBO	Doses flexíveis	8	Paralelo	Conners (clínico), aceitabilidade	Acadêmico
Marchant et al (2011)	USA (2007)	18–65; 35 (12)	65	44 (68)	NR	DSM-IV	MTS (10–30 [23.8] mg/d); PBO	Doses flexíveis	4	Cruzado	Conners (clínico)	Shire
Spencer et al 2007	USA (NR)	18–60; 39 (NR)	221	127 (57)	189 (85)	DSM-IV	d-MPH-ER (20/30/40 mg/d); PBO	Doses fixas	5	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Novartis
Spencer et al 2001	USA (NR)	19–60; 39 (9)	27	15 (56)	26 (96)	DSM-IV	MAS-IR (20–60 [53.7] mg/d); PBO	Doses flexíveis	3	Cruzado	ADHD-RS (clínico), aceitabilidade	Híbrido
Wigal et al 2018a	USA (2004)	18–55; 33 (10)	57	32 (56)	49 (86)	DSM-IV	MAS-IR (25 mg/d); PBO	Doses fixas	1	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	Shire
Weisler et al 2006	USA (2002)	18–76; 39 (NR)	248	149 (60)	221 (89)	DSM-IV	MAS-ER (20/40/60 mg/d); PBO	Doses fixas	4	Paralelo	ADHD-RS (clínico),	Shire

	País	Idade Intervalo; Média (DP)	Número de pacientes	Menino n (%)	Branco n (%)	Critério	Tratamentos (dose min.-máx.[média])	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho do estudo	Desfechos	Suporte
Kay et al 2009	USA (2004)	19–25; 22 (2)	19	17 (90)	15 (79)	DSM-IV	MAS-ER (50 mg/d); PBO	Doses fixas	3	Cruzado	tolerabilidade, aceitabilidade Tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
Frick et al 2020	USA (2005)	18–55; 37 (9)	411	233 (56)	358 (87)	DSM-IV	MAS-ER (25/50/75 mg/d); PBO	Doses fixas	6	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
Spencer et al 2008	USA (2005)	18–55; 36 (10)	272	136 (50)	231 (85)	DSM-IV	MAS-ER (12.5–75 [48] mg/d); PBO	Doses flexíveis	7	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
Wigal et al 2018b	USA (2005)	18–55; 29 (10)	78	43 (55)	67 (86)	DSM-IV	MAS-ER (25 mg/d); PBO	Doses fixas	1	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	Shire
Weisler et al 2017	USA (2015)	18–55; 33 (10)	271	150 (55)	221 (81)	DSM-5	MAS-ER (12.5/37.5 mg/d); PBO	Doses fixas	4	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
Adler et al 2008	USA (2006)	18–55; 35 (10)	420	228 (54)	349 (83)	DSM-IV	LDX (30/50/70 mg/d); PBO	Doses fixas	4	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
Biederman et al 2012	USA (2008)	18–26; 22 (2)	61	38 (62)	NR	DSM-IV	LDX (30–70 [NR] mg/d); PBO	Doses flexíveis	6	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire
DuPaul et al (2012)	USA (NR)	18–23; 20 (1)	24	15 (62)	22 (91)	DSM-IV	LDX (30/50/70 mg/d); PBO	Doses fixas	1	Cruzado	Conners (individual)	Shire
Adler et al 2013	USA (2010)	18–55; 34 (10)	159	83 (52)	136 (85)	DSM-IV	LDX (30–70 [56.9] mg/d); PBO	Doses flexíveis	10	Paralelo	ADHD-RS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Shire

	País	Idade Intervalo; Média (DP)	Número de pacientes	Menino n (%)	Branco n (%)	Critério	Tratamentos (dose min.-máx.[média])	Protocolo de dosagem	Duração (semanas)	Desenho do estudo	Desfechos	Suporte
Martin et al (2014)	USA (2010)	18–55; 31 (11)	18	11 (61)	NR	DSM-IV	LDX (50 mg/d); MAS-IR (20 mg/d); PBO	Doses fixas	1	Cruzado	Conners (individual)	Shire
Adler et al 2021	USA (2015)	18–60; 35 (10)	38	13 (34)	20 (53)	DSM-5	LDX (30–70 [59.1] mg/d); PBO	Doses flexíveis	4	Cruzado	ADHD-RS (clínico)	Shire
Cutler et al (2022)	USA (2019)	18–60; 32 (11)	127	76 (60)	104 (82)	DSM-5	Anfetaminas ER (20 mg/d); PBO	Doses fixas	5	Paralelo	AISRS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade,	Tris
Taylor et al (2000)	USA (NR)	18–59; 41 (13)	22	13 (59)	NR	DSM-IV	d-anfetamina sulfato (10–40 [21.8] mg/d); PBO	Doses flexíveis	2	Cruzado	Checklist de TDAH (clínico)	NR
Taylor et al (2001)	USA (NR)	21–57; 41 (11)	17	7 (41)	NR	DSM-IV	d-anfetamina sulfato (10–20 [10.2] mg/d); PBO	Doses flexíveis	2	Cruzado	Checklist de TDAH (clínico)	NR
Faraone et al (2021)	USA (2018)	18–55; 34 (10)	320	174 (54)	257 (80)	DSM-5	Anfetamina sulfato (20/40 mg/d); PBO	Doses fixas	5	Paralelo	AISRS (clínico), tolerabilidade, aceitabilidade	Arbor

Fonte Farhat et al., (39)

Abreviações: ADHD-RS = escala de sintomas de TDAH; AISRS = escala de sintomas de TDAH em adultos; MAS = sais mistos de anfetaminas; MAS-ER = sais mistos de anfetaminas liberação prolongada; d-MPH-ER = d-metilfenidato liberação estendida; LDX = dimesilato de lisdexamfetamina; MPH = metilfenidato; MPH-ER = metilfenidato liberação estendida; MPH-MR = metilfenidato liberação prolongada; MTS = metilfenidato transdérmico; NR = não reportado; WRAADDs = escala de TDAH em adultos de Wender-Reimherr.

a Derivado de uma dose inicial de 0.5 mg/kg/d, dose máxima de 1 mg/kg/d e dose média 0.9 mg/kg/d;

b Derivado de dose 0.9 mg/kg/d;

c Derivado de dose inicial de 0.5 mg/kg/d e dose máxima de 1.3 mg/kg/d;

d Dose correspondente para o peso médio da amostra;

e Derivado de dose máxima de 1.3 mg/kg/d.

Figura 8.2 – Gráfico de semáforo ilustrando risco de viés dos estudos incluídos para o desfecho primário (eficácia)

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Adler et al 2008	+	+	+	+	+	+
Adler et al 2009	+	+	-	+	+	-
Adler et al 2013	+	+	-	+	+	-
Adler et al 2021	+	-	+	+	+	-
Asherson et al 2023	+	+	X	+	+	X
Biederman et al 2010	+	+	-	+	-	-
Biederman et al 2012	-	-	+	-	-	X
Biehl et al 2016	+	-	+	+	-	-
Bron et al 2014	+	+	+	+	+	+
Casas et al 2013	+	+	X	+	+	X
Cutler et al 2022	+	+	-	+	-	-
DuPaul et al 2012	+	+	-	+	+	-
Faraone et al 2021	+	+	+	+	+	+
Frick et al 2020	+	+	-	+	+	-
Ginsberg et al 2012	+	+	+	+	+	+
Goodman et al 2017	+	+	-	+	+	-
Herring et al 2012	+	+	+	+	+	+
Huss et al 2014	+	+	-	+	+	-
Jain et al 2007	+	-	+	+	+	-
Kooij et al 2004	+	+	+	+	+	+
Marchant et al 2011	+	+	-	+	+	-
Martin et al 2014	-	-	+	-	+	-
Medori et al 2008	+	+	+	+	+	+
Philipsen et al 2015	+	+	-	+	+	-
Reihmerr et al 2007	+	+	+	+	+	+
Retz et al 2012	+	+	+	+	+	+
Röster et al 2009	+	+	X	+	+	X
Spencer et al 1995	-	+	-	+	+	-
Spencer et al 2001	+	+	-	+	+	-
Spencer et al 2005	-	+	X	+	+	X
Spencer et al 2007	+	-	+	-	+	-
Spencer et al 2008	+	+	X	+	+	X
Takahashi et al 2014	+	+	+	+	+	+
Taylor et al 2000	-	+	+	+	+	-
Taylor et al 2001	-	+	-	+	+	-
Trenenbaum et al 2002	-	X	-	+	+	X
Weister et al 2006	+	+	X	+	+	X
Weister et al 2012	+	+	+	+	+	+
Weister et al 2017	+	+	+	+	+	+
Weiss et al 2021	+	+	+	+	+	+
Wender et al 2011	+	-	-	+	+	-
Wigal et al 2018a	+	+	-	+	+	-
Wigal et al 2018b	+	-	-	-	+	-
Winhusen et al 2010	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

8.2.2 Metilfenidato

8.2.2.1 Eficácia

A curva de dose-resposta baseada em oito estudos de doses fixas e 18 braços de metilfenidato (intervalo de doses entre 15 mg/d e 82.5 mg/d) indicou que aumentos nas doses de equivalentes de metilfenidato levaram a ganhos na redução da gravidade dos sintomas de TDAH ao longo de todo o intervalo de doses para o qual havia dados disponíveis. No entanto, esses ganhos foram progressivamente menores a partir de 35-40 mg/d (Figura 8.3; Tabela 8.2, que também descreve os tamanhos de efeito conforme transformados para valores na escala ADHD-RS) de equivalentes de metilfenidato. Consistentemente, a ED50 foi estimada em 25 mg/d, enquanto a ED95 foi estimada em 72.5 mg/d. A meta-análise de rede corroborou que as doses não licenciadas estavam associadas a maiores reduções na gravidade dos sintomas de TDAH em relação às doses licenciadas (26 estudos; DMP = -0.23; IC 95% -0.44, -0.02; $p = 0.03$; muito baixa qualidade de evidência), mas esse tamanho de efeito foi considerado pequeno (Figura 8.4).

8.2.2.2 Tolerabilidade

A curva de dose-resposta baseada em sete estudos de doses fixas e 17 braços de metilfenidato (intervalo de doses entre 15 mg/d e 82.5 mg/d) indicou uma associação log-linear com incrementos de 2.23% (IC 95% 1.11%, 3.35%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação devido a eventos adversos para cada aumento de 1 mg/d de equivalentes de metilfenidato ao longo de todo o intervalo de doses para o qual havia dados disponíveis (Figura 8.3; Tabela 8.2, que também relata valores de NNH). A meta-análise de rede corroborou que as doses não licenciadas estavam associadas à diminuição de tolerabilidade em relação às doses licenciadas (16 estudos; OR = 2.02; IC 95% 1.19, 3.43; $p = 0.01$; moderada qualidade de evidência) (Figura 8.4).

8.2.2.3 Aceitabilidade

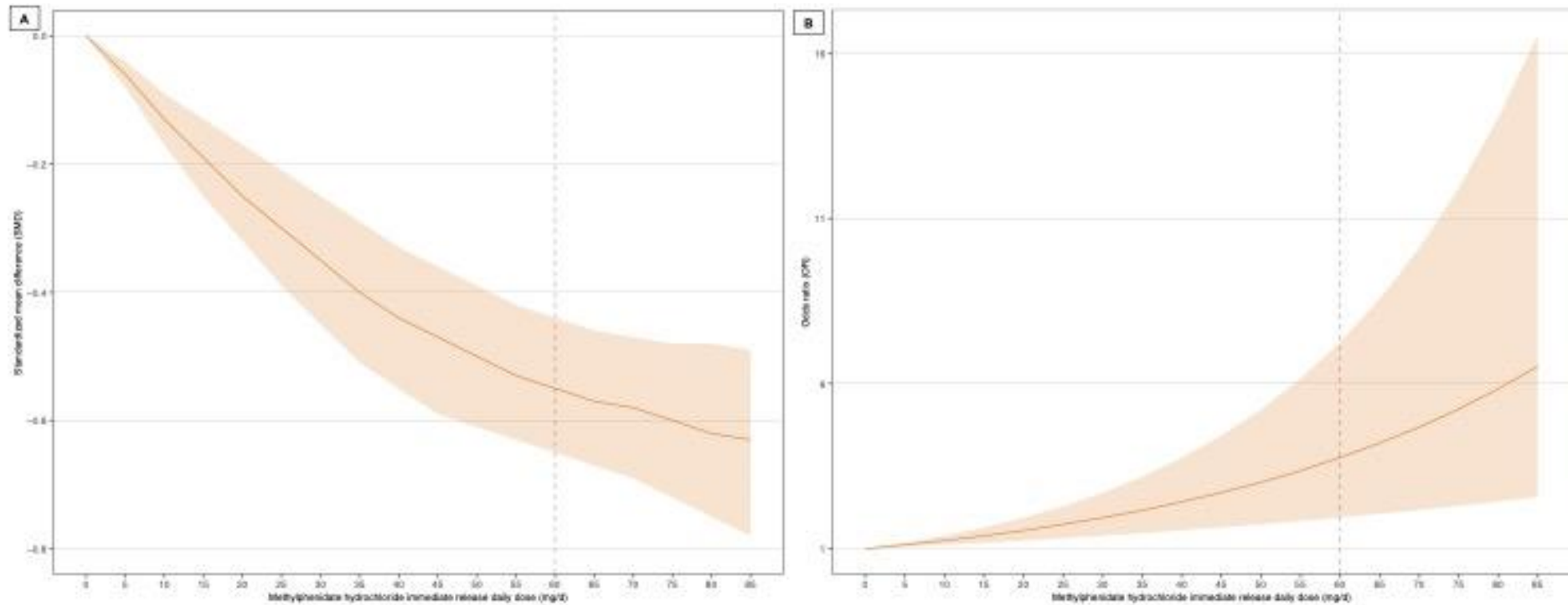
A curva de dose-resposta baseada em oito estudos de doses fixa e 18 braços de metilfenidato (intervalo de doses entre 15 mg/d e 82.5 mg/d) indicou uma associação log-linear com incrementos de 0.72% (IC 95% 0.31%, 1.15%) em uma escala exponencial no risco de descontinuação por qualquer razão para cada aumento de 1 mg/d de equivalentes de metilfenidato ao longo de todo o intervalo de doses para o qual havia dados disponíveis (Apêndice F). No entanto, a meta-análise de rede não indicou diferenças significativas de aceitabilidade (20 estudos; OR = 1.59; IC 95% 0.93, 2.73; $p = 0.09$; baixa qualidade de evidência) entre doses não licenciadas e licenciadas (Figura 8.4).

8.2.2.4 Heterogeneidade, incoerência e análises de sensibilidade

Nas meta-análises de dose-resposta, houve heterogeneidade baixa (VPC \cong 0%) (eficácia; aceitabilidade) e baixa a moderada (VPC < 50%) (tolerabilidade). Nas meta-análises de rede, houve heterogeneidade baixa-moderada (tolerabilidade: $\tau^2 = 0.05$, $I^2 = 8\%$) e moderada-alta (eficácia: $\tau^2 = 0.05$, $I^2 = 68\%$; aceitabilidade: $\tau^2 = 0.24$, $I^2 = 63\%$). Não houve evidência de incoerência global ou local em nenhuma das meta-análises de rede (Apêndice F).

Os resultados das meta-análises dose-resposta (Apêndice F) ou das meta-análises de rede (Figura 8.4) não mudaram consideravelmente em nenhuma das análises de sensibilidade.

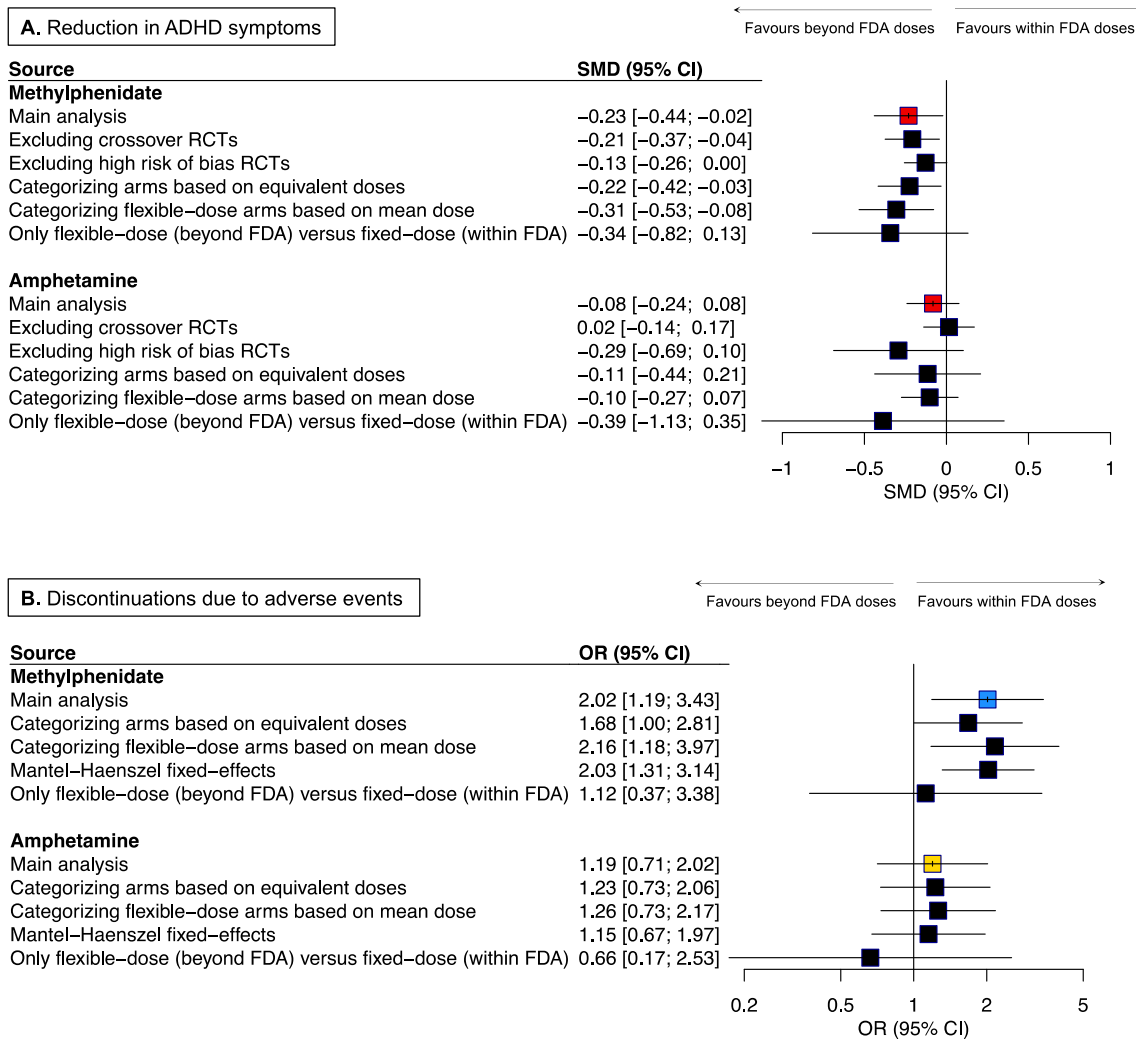
Figura 8.3 – Curvas de dose-resposta para metilfenidato



Fonte Farhat et al., (39)

Curvas de dose-resposta para mudança na gravidade dos sintomas de TDAH (A, esquerda) e tolerabilidade (B, direita). As curvas estão representadas até o último ponto para o qual havia observações disponíveis para equivalentes de metilfenidato (82.5 mg/d). A área hachurada em laranja representa o intervalo de confiança 95%. A linha vermelha pontilhada indica a dose máxima recomendada pelo FDA para metilfenidato de liberação imediata.

Figura 8.4 – Estimativas da meta-análise de rede comparando doses de estimulantes acima recomendações do FDA versus dentro dessas recomendações.



Fonte Farhat et al., (39)

Para eficácia, os tamanhos de efeito representam diferenças de média padronizadas [IC 95%] (A, painel superior). Para tolerabilidade, os tamanhos de efeito representam razão de chances [IC 95%] (B, painel inferior). As cores azul, amarelo e vermelho indicam moderada, baixa e muito baixa qualidade de evidência, respectivamente. Tamanhos de efeito à esquerda favorecem doses não licenciadas.

Tabela 8.2 – Resultados por dose após conversão de diferença de média padronizada e razão de chances para valores interpretáveis clinicamente.

Dose (mg/d)	MUDANÇA NA GRAVIDADE DE SINTOMAS DE TDAH				TOLERABILIDADE					
	Metilfenidato		Anfetaminas		Metilfenidato			Anfetaminas		
	DMP (95%CI)	Valores ADHD-RS, média (IC 95%)	DMP (95%CI)	Valores ADHD-RS, média (IC 95%)	RC (95%CI)	RR (IC 95%)	NNH (IC 95%)	RRC (IC 95%)	RR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
0	Referência	-9.7	Referência	-9.7	Referência	Referência	NA	Referência	Referência	NA
5	-0.06 (-0.08, -0.04)	-9.76 (-9.99, -9.53)	-0.14 (-0.18, -0.10)	-10.68 (-11.14, -10.22)	1.12 (1.06, 1.18)	1.12 (1.06, 1.18)	412 (275, 823)	1.07 (1.02, 1.13)	1.07 (1.02, 1.13)	706 (380, 2468)
10	-0.13 (-0.17, -0.09)	-10.57 (-11.03, -10.11)	-0.27 (-0.36, -0.19)	-12.18 (-13.21, -11.26)	1.25 (1.12, 1.39)	1.24 (1.12, 1.38)	198 (128, 412)	1.15 (1.04, 1.28)	1.15 (1.04, 1.27)	330 (177, 1234)
15	-0.19 (-0.25, -0.13)	-11.26 (-11.95, -10.57)	-0.39 (-0.52, -0.27)	-13.55 (-15.05, -12.18)	1.39 (1.18, 1.64)	1.38 (1.18, 1.62)	128 (78, 275)	1.24 (1.06, 1.45)	1.23 (1.06, 1.44)	207 (111, 823)
20	-0.25 (-0.32, -0.17)	-11.95 (-12.75, -11.03)	-0.49 (-0.64, -0.34)	-14.70 (-16.43, -12.98)	1.55 (1.25, 1.94)	1.53 (1.24, 1.90)	91 (54, 198)	1.33 (1.08, 1.64)	1.32 (1.08, 1.62)	151 (78, 618)
25	-0.30 (-0.39, -0.21)	-12.52 (-13.55, -11.48)	-0.56 (-0.73, -0.39)	-15.51 (-17.46, -13.55)	1.74 (1.32, 2.28)	1.71 (1.31, 2.22)	68 (40, 155)	1.43 (1.11, 1.85)	1.42 (1.11, 1.82)	116 (59, 449)
30	-0.35 (-0.45, -0.25)	-13.09 (-14.25, -11.95)	-0.61 (-0.79, -0.42)	-16.09 (-18.16, -13.90)	1.94 (1.39, 2.69)	1.90 (1.38, 2.60)	54 (30, 128)	1.54 (1.13, 2.09)	1.52 (1.13, 2.04)	92 (46, 380)
35	-0.40 (-0.51, -0.29)	-13.67 (-14.94, -12.41)	-0.63 (-0.81, -0.44)	-16.32 (-18.39, -14.13)	2.16 (1.47, 3.18)	2.11 (1.46, 3.04)	44 (24, 106)	1.65 (1.15, 2.37)	1.63 (1.15, 2.30)	77 (37, 330)
40	-0.44 (-0.55, -0.33)	-14.13 (-15.39, -12.87)	-0.63 (-0.82, -0.44)	-16.32 (-18.50, -14.13)	2.42 (1.56, 3.75)	2.35 (1.54, 3.55)	36 (19, 89)	1.77 (1.18, 2.68)	1.74 (1.18, 2.59)	65 (30, 275)
45	-0.47 (-0.59, -0.36)	-14.47 (-15.86, -13.21)	-0.63 (-0.82, -0.43)	-16.32 (-18.50, -14.02)	2.7 (1.65, 4.42)	2.61 (1.63, 4.13)	30 (15, 77)	1.91 (1.20, 3.03)	1.87 (1.20, 2.91)	55 (25, 248)
50	-0.50 (-0.61, -0.39)	-14.82 (-16.09, -13.55)	-0.62 (-0.82, -0.42)	-16.20 (-18.50, -13.90)	3.01 (1.74, 5.21)	2.89 (1.71, 4.79)	26 (13, 68)	2.05 (1.23, 3.42)	2.01 (1.22, 3.26)	48 (21, 216)
55	-0.53 (-0.63, -0.42)	-15.17 (-16.32, -13.90)	-0.62 (-0.83, -0.40)	-16.20 (-18.62, -13.67)	3.36 (1.84, 6.15)	3.20 (1.81, 5.56)	22 (11, 60)	2.20 (1.25, 3.87)	2.15 (1.24, 3.65)	42 (18, 198)
60	-0.55 (-0.65, -0.44)	-15.39 (-16.55, -14.13)	-0.61 (-0.83, -0.39)	-16.09 (-18.62, -13.55)	3.76 (1.95, 7.25)	3.56 (1.91, 6.42)	19 (9, 53)	2.36 (1.28, 4.38)	2.30 (1.27, 4.09)	37 (16, 177)
65	-0.57 (-0.67, -0.46)	-15.62 (-16.77, -14.36)	-0.60 (-0.84, -0.37)	-15.97 (-18.73, -13.32)	4.20 (2.06, 8.56)	3.94 (2.02, 7.40)	16 (8, 48)	2.54 (1.30, 4.95)	2.46 (1.29, 4.58)	33 (14, 165)
70	-0.58 (-0.69, -0.47)	-15.74 (-17.00, -14.47)	-0.60 (-0.85, -0.34)	-15.97 (-18.84, -12.98)	4.68 (2.17, 10.09)	4.35 (2.12, 8.49)	14 (6, 43)	2.73 (1.33, 5.6)	2.64 (1.32, 5.11)	30 (12, 151)
75	-0.60 (-0.72, -0.48)	-15.97 (-17.35, -14.59)	-0.59 (-0.86, -0.32)	-15.86 (-18.96, -12.75)	5.23 (2.30, 11.91)	4.81 (2.24, 9.72)	13 (6, 39)	2.93 (1.36, 6.33)	2.82 (1.35, 5.70)	27 (10, 138)
80	-0.62 (-0.75, -0.48)	-16.20 (-17.70, -14.59)	NA	NA	5.84 (2.43, 14.04)	5.31 (2.36, 11.06)	11 (5, 36)	NA	NA	NA

Dose (mg/d)	MUDANÇA NA GRAVIDADE DE SINTOMAS DE TDAH					TOLERABILIDADE				
	<i>Metilfenidato</i>		<i>Anfetaminas</i>			<i>Metilfenidato</i>		<i>Anfetaminas</i>		
	DMP (95%CI)	Valores ADHD-RS, média (IC 95%)	DMP (95%CI)	Valores ADHD-RS, média (IC 95%)	RC (95%CI)	RR (IC 95%)	NNH (IC 95%)	RRC (IC 95%)	RR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
85	-0.63 (-0.78, -0.49)	-16.32 (-18.04, -14.70)	NA	NA	6.52 (2.57, 16.56)	5.85 (2.49, 12.53)	10 (4, 32)	NA	NA	NA

Fonte Farhat et al., (39)

Doses em mg/d se referem a equivalentes de metilfenidato e anfetaminas, ou seja, doses de cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas de liberação imediata.

Abreviações: ADHD-RS = escala de sintomas de TDAH; DMP = diferença de média padronizada; RC = razão de chances; RR = risco relativo; NNH = número necessário para causar dano.

8.2.3 Anfetaminas

8.2.3.1 Eficácia

A curva de dose-resposta baseada em dez estudos de doses fixas e 21 braços de anfetaminas (intervalo de dose entre 12.5 mg/d e 75 mg/d) indicou que aumentos nas doses de anfetaminas estiveram associados a uma acentuada redução na gravidade dos sintomas do TDAH inicialmente, mas em seguida após 30-35 mg/d o aumento de doses não esteve associado com ganhos de eficácia, ou seja, a curva atingiu um platô. De fato, a ED50 foi estimada em 12.5 mg/d e a ED95 foi estimada em 30 mg/d (Figura 8.5; Tabela 8.2). A meta-análise de rede corroborou que as doses não licenciadas não estavam associadas a maiores reduções na gravidade dos sintomas de TDAH em relação às doses licenciadas (14 estudos; DMP = -0.08; IC 95% -0.24, 0.08; p = 0.31; muito baixa qualidade de evidência) (Figura 8.4).

8.2.3.2 Tolerabilidade

A curva de dose-resposta baseada em sete estudos de dose fixa e 15 braços de anfetaminas (intervalo de dose entre 12.5 mg/d e 75 mg/d) indicou uma associação log-linear com incrementos de 1.44% (IC 95% 0.41%, 2.49%) em uma taxa exponencial no risco de descontinuação devido a eventos adversos para cada aumento de 1 mg/d de equivalentes de anfetaminas ao longo de todo o intervalo de doses para o qual havia dados disponíveis (Figura 8.5; Tabela 8.2). No entanto, a meta-análise de rede não corroborou que doses não licenciadas estavam associadas à diminuição de tolerabilidade em relação às doses licenciadas (9 estudos; OR = 1.19; IC 95% 0.71, 2.02; p = 0.51; baixa qualidade de evidência) (Figura 8.4).

8.2.3.3 Aceitabilidade

A curva de dose-resposta baseada em sete estudos de doses fixas e 15 braços de anfetaminas (intervalo de doses entre 12.5 mg/d e 75 mg/d) não indicou associação significativa entre doses e aceitabilidade (p = 0.79) (Apêndice F). A

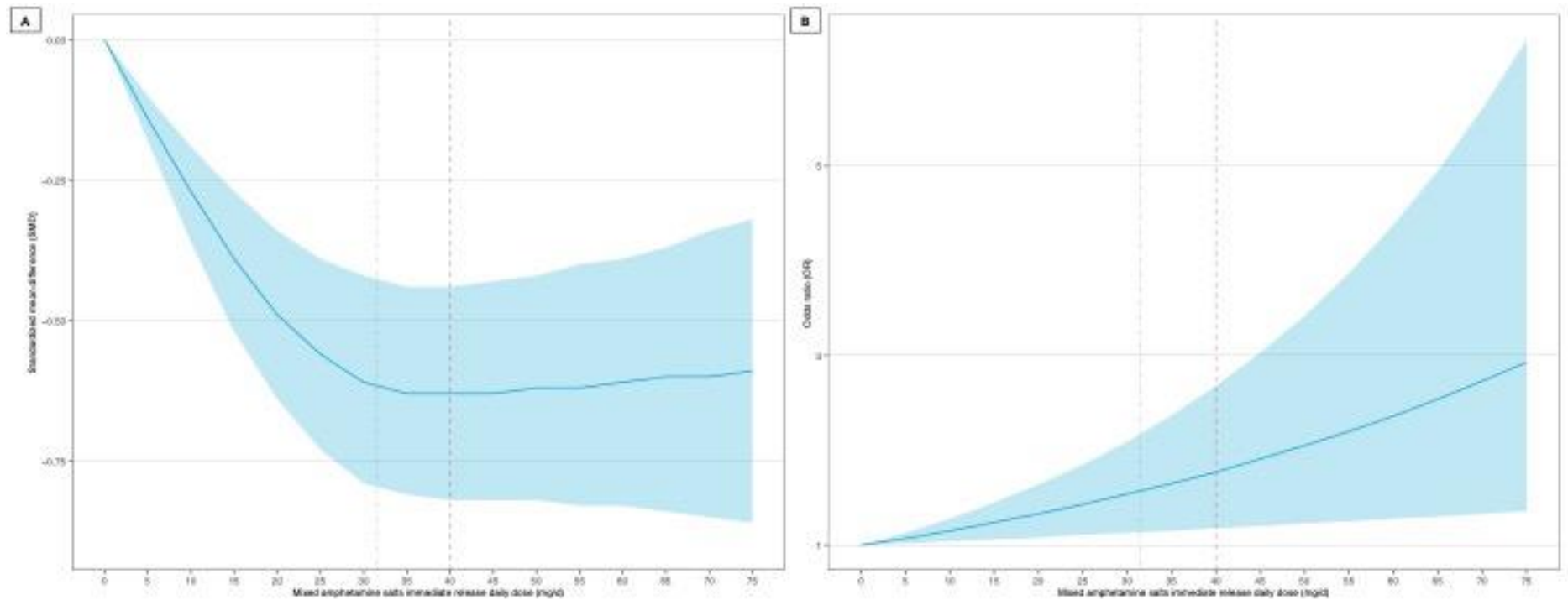
meta-análise de rede corroborou que não houve diferenças na aceitabilidade (10 estudos; OR = 0.81; IC 95% 0.54, 1.22; p = 0.31; baixa qualidade de evidência) entre doses não licenciadas e licenciadas (Figura 8.4).

8.2.3.4 Heterogeneidade, incoerência e análises de sensibilidade

Nas meta-análises de dose-resposta, houve heterogeneidade baixa (tolerabilidade), baixa a moderada (aceitabilidade) e moderada a alta (VPC \geq 50%) (eficácia). Nas meta-análises de rede, houve baixa heterogeneidade (eficácia: $\tau^2 = 0.002$; $I^2 = 55\%$; tolerabilidade: $\tau^2 < 0.0001$; $I^2 = 0\%$; aceitabilidade $\tau^2 = 0.04$; $I^2 = 10\%$). Houve evidência de incoerência global para a meta-análise de rede de aceitabilidade (Q = 5.09; p = 0.07); não houve evidência de incoerência global em outras meta-análises de rede, e tampouco houve evidência de incoerência local em qualquer uma das meta-análises de rede (Apêndice F).

Os resultados das meta-análises de dose-resposta (Apêndice F) ou das meta-análises de rede (Figura 8.5) não mudaram consideravelmente em nenhuma das análises de sensibilidade.

Figura 8.5 – Curvas de dose-resposta para anfetaminas



Fonte Farhat et al., (39)

Curvas de dose-resposta para mudança na gravidade dos sintomas de TDAH (A, esquerda) e tolerabilidade (B, direita). As curvas estão representadas até o último ponto para o qual havia observações disponíveis para equivalentes de anfetaminas (75 mg/d). A área hachurada em azul representa o intervalo de confiança 95%. A linha vermelha pontilhada indica a dose máxima recomendada pelo FDA para sais mistos de anfetaminas de liberação imediata.

8.3 Discussão

Nosso estudo avaliou a relação dose-resposta entre doses de estimulantes e desfechos terapêuticos no manejo de adultos com TDAH, e avaliou se o uso de doses não licenciadas estaria associado a benefícios em desfechos clínicos ao longo do tratamento de adultos com esse transtorno psiquiátrico. Com base em dados agregados, nossas análises indicaram que doses mais elevadas dentro da faixa licenciada geralmente estiveram associadas a maiores reduções na gravidade de sintomas de TDAH durante o tratamento. Para o metilfenidato, as doses não licenciadas estiveram associadas a maior eficácia em relação às doses licenciadas; no entanto, o benefício incremental foi pequeno e acompanhado por um aumento considerável no risco de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. Para as anfetaminas, as doses não licenciadas não estiveram associadas a reduções adicionais dos sintomas em relação às doses licenciadas. Houve especialmente poucos ensaios clínicos randomizados, particularmente estudos de doses flexíveis e de baixo risco de viés, avaliando doses não licenciadas de anfetaminas, e é possível que diferenças entre classes de estimulantes nos efeitos das doses não licenciadas se expliquem pela disponibilidade de dados na literatura atual. Portanto, nossos dados podem ser interpretados como indicativos de que estimulantes em doses acima dos limites licenciados pelo FDA apresentam maior eficácia em relação a estimulantes administrados em doses licenciadas; no entanto, considerando também os achados sobre as taxas de descontinuação, nossas análises indicam que, com base em médias, doses não licenciadas podem não ter uma relação risco-benefício favorável no manejo de TDAH em adultos.

Nossos resultados são baseados em médias de estudos que seguiram o princípio de ITT / ITT modificado, e assim fornecem a melhor evidência atualmente disponível para orientar a tomada de decisões na prática clínica considerando o grupo, ou seja, adultos com TDAH. Como os nossos dados refletem toda a informação disponível de pacientes semelhantes que foram tratados com estimulantes, eles podem ser utilizados pelos profissionais de saúde para informar a tomada de decisão em relação à dose máxima a partir da qual o escalonamento de doses deve ser interrompido. Especificamente, nossos achados indicaram que adultos com TDAH provavelmente experimentam as maiores reduções na gravidade

dos sintomas de TDAH com estimulantes nas doses licenciadas. Ainda que ganhos adicionais em eficácia possam ser obtidos com o uso de estimulantes em doses acima daquelas licenciadas, as reduções adicionais na gravidade dos sintomas de TDAH podem ser pequenas e não clinicamente significativas (p.ex., < 10-15 pontos na ADHD-RS). No entanto, a tolerabilidade dos estimulantes pode diminuir continuamente com o aumento da dose. Portanto, é necessário que os profissionais de saúde considerem o uso dos estimulantes em doses não licenciadas com cautela.

Como o risco-benefício baseados em médias encontrado no nosso estudo não generalizará para todos os pacientes na rotina clínica, é importante salientar que nosso estudo não fornece evidências de que os profissionais de saúde não devam testar doses não licenciadas de estimulantes na prática clínica. Alguns adultos com TDAH podem experimentar reduções maiores na gravidade dos sintomas de TDAH, ou eventos adversos menos evidentes, com doses não licenciadas do que o paciente médio para os qual nossos achados são aplicáveis. Os estimulantes têm ação curta e seus efeitos desaparecem dentro de um dia, o que permite a avaliação dos benefícios e danos rapidamente, dentro de 5 a 7 dias. (298, 299) Se necessário, ou seja, se os danos superarem os benefícios, os profissionais de saúde podem voltar a reduzir doses para evitar a descontinuação da intervenção. No entanto, ainda que os profissionais de saúde possam testar doses não licenciadas em adultos com TDAH que demonstrarem resposta parcial e boa tolerabilidade na dose máxima licenciada, é importante que haja consciência de que os ganhos adicionais podem ser pequenos e clinicamente irrelevantes.

No geral, nosso estudo providencia suporte empírico para a opinião de alguns especialistas de que as doses licenciadas são suficientes para a maioria dos pacientes, enquanto as doses não licenciadas devem ser consideradas eventualmente. (300) Os nossos dados também lançam dúvidas sobre o benefício do uso generalizado de doses não licenciadas na prática clínica, conforme ilustrado por dados do registro sueco, (184) apesar de relatos anteriores de doses relativamente baixas em adultos tratados na comunidade nos EUA. (301)

A qualidade da evidência foi em geral baixa, o que ressalta a necessidade de estudos adicionais que avaliem o impacto de doses não licenciadas de estimulantes nos desfechos terapêuticos no manejo de adultos com TDAH. Os estudos de doses

flexíveis podem ser particularmente apropriados para estudar o risco-benefício do escalonamento para doses não licenciadas, porque garantem que os participantes recebam doses individualizadas. Curiosamente, nossas análises de sensibilidade comparando a evidência indireta de estudos de doses flexíveis, conforme realizado no estudo de crianças e adolescentes (**Capítulo 7**), não produziram evidências conclusivas de associações mais fortes entre eficácia e doses não licenciadas de estimulantes em comparação com as associações obtidas nas análises principais.

A variação na forma como os estudos de doses flexíveis operacionalizou a administração de doses não licenciadas pode ter contribuído para subestimar os benefícios dessas doses altas. Por exemplo, para o metilfenidato, onde a maioria dos dados estava disponível, os estudos que avaliaram doses não licenciadas, que eram predominantemente (80%) estudos de doses flexíveis, apresentaram maior chance de utilizar doses determinadas de acordo com o peso (Apêndice F). Estudos prévios demonstraram que doses determinadas de acordo com peso se correlacionam fracamente com reduções de sintomas de TDAH em jovens, (302) e as práticas atuais em relação à dosagem de estimulantes são geralmente baseadas em esquemas de doses fixas. No entanto, as recomendações atuais das diretrizes clínicas sobre a dosagem de estimulantes em adultos com TDAH foram baseadas em dados de estudos (185, 186) que adotaram doses determinadas de acordo com o peso e que produziram os maiores tamanhos de efeito entre os ECR disponíveis. (187) Além disso, os estudos que avaliaram doses não licenciadas também eram menores e mais antigos do que os estudos que avaliaram doses licenciadas, e essas características podem ter contribuído para tamanhos de efeito maiores em favor de doses não licenciadas se extrapolarmos de outras áreas, por exemplo depressão. (96) Independentemente, nosso estudo destaca a necessidade de estudos adicionais de doses flexíveis conduzidos rigorosamente, o que contrasta com a orientação atual do FDA sobre o desenvolvimento de medicamentos estimulantes.

8.3.1 Limitações

Os pontos fortes mais importantes do nosso estudo foram o rigor metodológico e os resultados consistentes obtidos com diferentes estratégias

analíticas. No entanto, nosso estudo também apresenta limitações. Primeiro, embora nós nos esforçamos para identificar todos os ECR disponíveis, não podemos descartar que possivelmente perdemos estudos relevantes. Segundo, as formulações de liberação prolongada / estendida têm propriedades farmacocinéticas diferentes que podem influenciar os desfechos terapêuticos mesmo se administradas na mesma dose diária que as formulações de liberação imediata. (303, 304) Por exemplo, o estudo COMACS demonstrou que duas doses equivalentes de diferentes formulações de liberação prolongada de metilfenidato podem ter eficácias diferentes ao longo do dia a depender das suas proporções de liberação imediata / prolongada. (138) No entanto, nossas análises não puderam levar em conta essa variabilidade refinada, pois para isso procedimentos específicos seriam necessários, por exemplo avaliações repetidas ao longo do dia, escalas de avaliação sensíveis ao tempo, que normalmente não são adotados na maioria dos ECR. Estudos futuros devem considerar a avaliação das relações risco-benefício das doses de estimulantes para cada formulação separadamente, caso mais dados estejam disponíveis, para evitar essa limitação relacionada à equivalência de doses. Terceiro, para as anfetaminas, nós convertemos as doses com base na equivalência total de bases de anfetaminas porque ambas as d-/l-anfetaminas são ativas; no entanto, isso não leva em conta as diferenças na potência da d-anfetamina e l-anfetamina como inibidor da recaptação de dopamina/norepinefrina, um dos mecanismos de ação propostos para as anfetaminas. (305) No entanto, outros pesquisadores na área, por exemplo os investigadores do MTA, adotaram abordagens semelhantes ao avaliar doses de estimulantes. (158, 283, 284) Quarto, nossa definição de tolerabilidade considerou apenas descontinuações devido a efeitos adversos; estudos futuros devem considerar explorar relações de dose-resposta para eventos adversos específicos, por exemplo falta de apetite, insônia, entre outros. Por último, nossas análises baseadas em médias não levam em conta fatores individuais que poderiam contribuir para diferentes associações de dose-resposta, por exemplo, gravidade inicial dos sintomas de TDAH, (306) marcadores genéticos, (307) entre outros. No entanto, outros grupos de pesquisa adotaram procedimentos semelhantes para investigar associações dose-resposta em psiquiatria. (290, 308)

Conclusão

9 CONCLUSÃO

Os estudos desenvolvidos ao longo dessa tese preencheram o objetivo geral de avançar o conhecimento sobre o transtorno do déficit de atenção ao longo do desenvolvimento.

Em relação ao estudo apresentado no **Capítulo 3**, nós demonstramos que os dados de prevalência de TDAH estimados pelo GBD2019 são menores do que aqueles observados nos estudos epidemiológicos e meta-análises tradicionais desses estudos. As implicações desses achados são diversas. De maneira mais imediata, considerando o impacto do GBD em orientar a alocação de recursos para pesquisas e políticas de saúde pública em diferentes países do mundo, o potencial negativo da subestimação dos dados de prevalência de TDAH é gigantesco. Assim, nosso estudo reforça a importância de que edições futuras do GBD indiquem com maior transparência para o público leigo os métodos adotados e os possíveis impactos destes em seus resultados.

No entanto, é importante também considerar que a discrepância entre nossos achados e aqueles provenientes do GB2019 na verdade geram importantes dúvidas em relação à “verdadeira” prevalência do TDAH ao longo do desenvolvimento. Afinal, a prevalência do TDAH em crianças e adolescentes corresponde a 4-6%, ou 1.5-2%? Até o momento, as revisões sistemáticas e meta-análises conduzidas previamente pelo nosso grupo e pelo GBD2019 não consideraram com detalhe diferenças metodológicas entre os estudos individuais que pudessem determinar diferenças na prevalência e agregaram todos os dados em estimativa de prevalência única. É possível que as características identificadas pelo GBD2019 corrijam vieses nos dados conforme coletados em estudos epidemiológicos, mas essa hipótese ainda não foi diretamente testada à medida que outros fatores podem ser mais relevantes no contexto do TDAH especificamente.

Porque a variabilidade metodológica entre os estudos epidemiológicos do TDAH é considerável, é provável que maior conhecimento em relação à epidemiologia do TDAH seja obtido primeiro avaliando de maneira sistematizada quais as características a nível do estudo que estariam associadas a maior, ou menor, prevalência. Por sua vez, essa identificação de fatores metodológicos será fundamental para o planejamento de estudos epidemiológicos futuros, que poderão,

por sua vez, determinar de maneira mais adequada qual é a verdadeira prevalência do TDAH. Para preencher essa importante lacuna no conhecimento, no momento estamos conduzindo uma nova revisão sistemática da literatura de estudos epidemiológicos.

Em relação ao estudo apresentado no **Capítulo 4**, através de metodologia rigorosa, nós identificamos padrões de associações entre os traços do neurodesenvolvimento na infância e os sintomas depressivos ao longo do desenvolvimento conforme distribuídos na população geral. Nós demonstramos que as associações entre esses fatores podem ser explicadas por estressores socioambientais e desregulação emocional. Nosso achado não é surpreendente, mas reforça a importância de considerar a interferência dos transtornos do neurodesenvolvimento em domínios funcionais como estratégia para mitigar o impacto dos transtornos do neurodesenvolvimento ao longo da vida.

Frente a esses achados, que em algum grau reforçam a ideia de causalidade entre transtornos do neurodesenvolvimento e depressão, nós nos questionamos se o tratamento de transtornos do neurodesenvolvimento na infância pode reduzir o risco de depressão ao longo da vida. No TDAH, existe alguma evidência de que o uso de estimulantes reduz o risco de depressão ao longo da vida com base em dados dos registros populacionais da Suécia. (309) No entanto, o desenho baseado em registros não considera covariáveis que variam ao longo do tempo, e estudos recente mostraram que os sintomas de TDAH podem, em alguns casos, flutuar ao longo do desenvolvimento. (55) Como a persistência / desistência do TDAH é uma variável importante em relação à adesão ao tratamento farmacológico e depressão em pessoas com TDAH, (310) é possível que esses achados entre o uso de estimulantes e depressão sejam confundidos. Assim, para preencher essa importante lacuna no conhecimento, no momento estamos conduzindo uma análise secundária do MTA junto ao Prof. Dr. Luis Rohde para determinar se existe algum efeito causal entre o uso de estimulantes e depressão ao longo do desenvolvimento no TDAH.

Em relação ao estudo apresentado no **Capítulo 5**, nossos resultados reforçam o papel das variantes PTV e Mis-D raras no TDAH em comparação com controles não afetados. Nós também identificamos o gene *KDM5B* como um gene de alta confiança para o TDAH. Estes achados reforçam o valor do sequenciamento

de trios de pais-crianças para identificar genes de risco para o TDAH, e essa metodologia deve continuar a ser utilizada em estudos futuros do TDAH. Nossos resultados contribuem para o entendimento sobre a arquitetura genética do TDAH, e podem influenciar o desenho de novos estudos baseados em modelos animais ou celulares; estes, por sua vez, podem contribuir para o entendimento da biologia e etiologia do TDAH, o que eventualmente pode estimular o desenvolvimento de novos, e melhores, tratamentos para o TDAH. Em termos de próximos passos, pretendo continuar a me especializar nessa área durante o período de pós-doutorado, na expectativa de me tornar um pesquisador independente no campo dos transtornos do neurodesenvolvimento, trabalhando na interface entre genômica e clínica.

Em relação ao estudo apresentado no **Capítulo 6**, nossas análises corroboraram a eficácia dos estimulantes no manejo de TDAH em crianças pré-escolares. Profissionais de saúde devem considerar esses medicamentos como opções terapêuticas ao fazerem recomendações de tratamento para crianças em idade pré-escolar com TDAH. No entanto, não é claro se os estimulantes devem ser utilizados como primeira linha terapêutica no tratamento de pré-escolares com TDAH. Um ECRC conduzido pelo nosso grupo de pesquisa sugeriu que o metilfenidato e a terapia comportamental apresentaram tamanhos de efeito similares em termos de eficácia para o TDAH pré-escolares. (50) No momento, estamos conduzindo uma meta-análise de rede com o objetivo de estabelecer os efeitos comparativos entre tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico para agregar à evidência direta desse ECRC a evidência indireta proveniente de estudos que compararam essa intervenção com outros controles. Ademais, frente a hipótese de que esses tratamentos são em geral equivalentes, (311) a identificação de indivíduos que se beneficiam mais com os estimulantes em relação à terapia comportamental, e vice-versa, torna-se uma preocupação importante para oferecer os melhores tratamentos para cada pessoa. Nesse sentido, também estamos adquirindo dados individuais dos ECRC de estimulantes contra placebo na tentativa de realizar uma análise de moderação e identificar características associadas a respostas favoráveis com os estimulantes

Por fim, em relação aos estudos apresentados nos **Capítulo 7 e Capítulo 8**, demonstramos através de rigorosas meta-análises que o escalonamento de doses

dos estimulantes até os limites máximos licenciados por agências regulatórias como Anvisa e FDA, conforme necessário e tolerado, está associado a melhores desfechos terapêuticos no manejo de crianças escolares e adolescentes com TDAH. Ademais, demonstramos que os maiores ganhos em eficácia no tratamento de adultos com TDAH foram observados com estimulantes em doses dentro das recomendações do FDA; doses além das recomendações do FDA estiveram associadas a ganho adicional pequeno na eficácia, e possivelmente não clinicamente relevante, e aumento considerável no risco de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. Portanto, os estimulantes podem não ter uma relação custo-benefício favorável em doses não licenciadas, e estas devem ser consideradas com cautela por pacientes e profissionais de saúde. Profissionais de saúde podem realizar tentativas terapêuticas com doses altas naqueles pacientes que apresentaram resposta parcial e boa tolerabilidade nas doses máximas licenciadas, mas é importante que haja consciência de que os ganhos adicionais em eficácia podem ser pequenos com esses aumentos de doses.

Os resultados de ambos os estudos devem ser incorporados em diretrizes clínicas sobre o tratamento farmacológico de TDAH ao longo do desenvolvimento. Esperamos que esses estudos contribuam para ajudar os profissionais de saúde na comunicação baseada em evidências com familiares e pacientes, assim como garantir uniformização do cuidado e práticas ideais na prática clínica do dia a dia. Assim, esperamos que esses estudos sejam de alta relevância para a prática clínica atual.

Em conclusão, os estudos desenvolvidos ao longo dos últimos anos e apresentados nessa tese foram fundamentais para que eu me estabelecesse como um pesquisador ativo na área dos transtornos do neurodesenvolvimento, com diferentes projetos e possibilidades para ampliações com outros estudos relacionados ao longo dos próximos anos. Ademais, esses estudos também apresentam importante relevância no campo do TDAH, e devem informar novos estudos nos futuros na área de epidemiologia e apresentação clínica, etiologia e terapêutica desse transtorno. Por fim, os estudos referentes à terapêutica apresentam implicação clínica imediata, o que deve contribuir para melhorar os desfechos daqueles que vivem com o TDAH atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Haidar S. SAÚDE MENTAL: Informação para superar transtornos e dicas para o bem-estar da mente Internet: Folha de S. Paulo; 2023 [Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/blogs/saude-mental/>].
2. Alejandro D. Metade do mundo terá um distúrbio mental até os 75 anos, diz estudo. Internet: Veja; 2023 [Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/metade-do-mundo-tera-um-disturbio-mental-ate-os-75-anos-diz-estudo>].
3. Patel V, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018;392(10157):1553-98.
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
5. Leichsenring F, et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*. 2022;21(1):133-45.
6. Costello EJ, et al. Services for adolescents with psychiatric disorders: 12-month data from the National Comorbidity Survey-Adolescent. *Psychiatr Serv*. 2014;65(3):359-66.
7. Wang PS, et al. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):629-40.
8. Stein DJ, et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry*. 2022;21(3):393-414.
9. McGrath JJ, et al. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *Lancet Psychiatry*. 2023;10(9):668-81.
10. Caspi A, et al. Longitudinal Assessment of Mental Health Disorders and Comorbidities Across 4 Decades Among Participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e203221.
11. Kessler RC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
12. Thompson EJ, et al. Changes in the adult consequences of adolescent mental ill-health: findings from the 1958 and 1970 British birth cohorts. *Psychol Med*. 2023;53(3):1074-83.
13. Copeland WE, et al. Adult Functional Outcomes of Common Childhood Psychiatric Problems: A Prospective, Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(9):892-9.
14. Doyle O, et al. Investing in early human development: timing and economic efficiency. *Econ Hum Biol*. 2009;7(1):1-6.
15. Campbell F, et al. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*. 2014;343(6178):1478-85.
16. Findling RL, Stepanova E. The Workforce Shortage of Child and Adolescent Psychiatrists: Is It Time for a Different Approach? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57(5):300-1.
17. Lu C, Li Z, Patel V. Global child and adolescent mental health: The orphan of development assistance for health. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002524.

18. American Psychiatric Association. Neurodevelopmental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
19. Helzer JE, Kraemer HC, Krueger RF. The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol Med.* 2006;36(12):1671-80.
20. Kraemer HC, Noda A, O'Hara R. Categorical versus dimensional approaches to diagnosis: methodological challenges. *J Psychiatr Res.* 2004;38(1):17-25.
21. Coghill D, Sonuga-Barke EJ. Annual research review: categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders--implications of recent empirical study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(5):469-89.
22. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):339-46.
23. Heckers S, Kendler KS. The evolution of Kraepelin's nosological principles. *World Psychiatry.* 2020;19(3):381-8.
24. Kassioff F. Helena Nader: "Não há limites para o que podemos fazer", ensina a professora titular da Unifesp que tem dedicado a vida à ciência, à pesquisa e ao Brasil [Disponível em: <https://www.unifesp.br/edicao-atual-entreteses/item/1655-helena-nader>].
25. Zhou MS, et al. Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(1):35-45.
26. Farhat LC, et al. Systematic Review and Meta-analysis: An Empirical Approach to Defining Treatment Response and Remission in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2022;61(4):495-507.
27. Farhat LC, Bloch MH. Commentary: Identifying individualized predictions of response in ADHD pharmacotherapy - a commentary on Rodrigues et al. (2020). *J Child Psychol Psychiatry.* 2021;62(6):701-3.
28. Farhat LC, et al. ADHD and autism symptoms in youth: a network analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022;63(2):143-51.
29. Farhat LC, Brentani H, Polanczyk GV. Editorial: Polygenic Risk as a Biomarker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(8):926-8.
30. Insel T, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):748-51.
31. Behling E, et al. Meta-Analysis: Efficacy and Tolerability of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 Inhibitors in the Treatment of Tic Disorders. *Mov Disord.* 2022;37(4):684-93.
32. Cortese S, et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. *World Psychiatry.* 2023;22(1):129-49.
33. Farhat LC, et al. Comparative efficacy, tolerability, and acceptability of pharmacological interventions for the treatment of children, adolescents, and young adults with Tourette's syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(2):112-26.
34. Lannes A, et al. Comparative cardiovascular side effects of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(9):e062748.

35. Ribeiro TC, et al. Brazilian Portuguese Childhood Autism Spectrum Test: an investigation of the factor structure of autistic traits in school-aged children from Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(6):650-4.
36. Cortese S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of ADHD from 1990 to 2019 across 204 countries: data, with critical re-analysis, from the Global Burden of Disease study. *Mol Psychiatry*. 2023.
37. Farhat LC, et al. Networks of Neurodevelopmental Traits, Socioenvironmental Factors, Emotional Dysregulation in Childhood, and Depressive Symptoms Across Development in Two U.K. Cohorts. *Am J Psychiatry*. 2023:0.
38. Sugaya LS, et al. Efficacy of stimulants for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *JCPP Adv*. 2023;3(3):e12146.
39. Farhat LC, et al. Treatment Outcomes With Licensed and Unlicensed Stimulant Doses for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2023.
40. Olfson E, et al. Ultra-rare *de novo* damaging coding variants are enriched in attention-deficit/hyperactivity disorder and identify risk genes. *medRxiv*. 2023:2023.05.19.23290241.
41. Farhat LC, et al. The effects of stimulant dose and dosing strategy on treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1562-72.
42. Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011;3(2):69-75.
43. Still GF. The Goulstonian Lectures ON SOME ABNORMAL PSYCHICAL CONDITIONS IN CHILDREN. *The Lancet*. 1902;159(4104):1163-8.
44. Reed GM, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019;18(1):3-19.
45. Sonuga-Barke EJS, et al. Annual Research Review: Perspectives on progress in ADHD science - from characterization to cause. *J Child Psychol Psychiatry*. 2023;64(4):506-32.
46. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-62.
47. Faraone SV, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
48. Coelho RM, et al. Network analysis of narrative discourse and attention-deficit hyperactivity symptoms in adults. *PLoS One*. 2021;16(4):e0245113.
49. Rohde LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1436-41.
50. Sugaya LS, et al. Efficacy and safety of methylphenidate and behavioural parent training for children aged 3-5 years with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, and sham behavioural parent training-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(12):845-56.
51. Caye A, et al. Relative Age and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From Three Epidemiological Cohorts and a Meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(8):990-7.

52. Lahey BB, et al. Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):896-902.
53. Pine DS, Fox NA. Childhood antecedents and risk for adult mental disorders. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:459-85.
54. Van Meter AR, et al. The stability and persistence of symptoms in childhood-onset ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023.
55. Sibley MH, et al. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):142-51.
56. Norman LJ, et al. Longitudinal trajectories of childhood and adolescent attention deficit hyperactivity disorder diagnoses in three cohorts. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102021.
57. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1970;126(7):983-7.
58. Lahey BB, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994;151(11):1673-85.
59. Darrel A. Regier, M.D., M.P.H. , et al. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):59-70.
60. Kendler KS. A history of the DSM-5 Scientific Review Committee. *Psychol Med*. 2013;43(9):1793-800.
61. Nigg JT, et al. Toward a Revised Nosology for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Heterogeneity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;5(8):726-37.
62. Shaw P, et al. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171(3):276-93.
63. Becker SP, et al. The Internal, External, and Diagnostic Validity of Sluggish Cognitive Tempo: A Meta-Analysis and Critical Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(3):163-78.
64. Becker SP, et al. Report of a Work Group on Sluggish Cognitive Tempo: Key Research Directions and a Consensus Change in Terminology to Cognitive Disengagement Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(6):629-45.
65. Arildskov TW, et al. How much impairment is required for ADHD? No evidence of a discrete threshold. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(2):229-37.
66. Kirova AM, et al. Are subsyndromal manifestations of attention deficit hyperactivity disorder morbid in children? A systematic qualitative review of the literature with meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;274:75-90.
67. Polanczyk GV, et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
68. Rohde LA, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(6):716-22.
69. La Maison C, et al. Prevalence and risk factors of psychiatric disorders in early adolescence: 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(7):685-97.
70. Salum GA, et al. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2015;24(1):58-73.

71. Arruda MA, et al. ADHD and mental health status in Brazilian school-age children. *J Atten Disord*. 2015;19(1):11-7.
72. Anselmi L, et al. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(1):135-42.
73. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):727-34.
74. Goodman R, et al. The Ilha de Maré study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40(1):11-7.
75. Matte B, et al. ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychol Med*. 2015;45(2):361-73.
76. Polanczyk G, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
77. Song P, et al. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04009.
78. Stanton AV, et al. 36-fold higher estimate of deaths attributable to red meat intake in GBD 2019: is this reliable? *Lancet*. 2022;399(10332):e23-e6.
79. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8.
80. Mataix-Cols D, et al. Early-Life and Family Risk Factors for Tic Disorder Persistence into Adulthood. *Mov Disord*. 2023;38(8):1419-27.
81. Howlin P, et al. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):572-81.e1.
82. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
83. Caye A, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):705-12.
84. Moffitt TE, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):967-77.
85. Agnew-Blais JC, et al. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):713-20.
86. Sibley MH, et al. Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):140-9.
87. Wootton RE, et al. Decline in attention-deficit hyperactivity disorder traits over the life course in the general population: trajectories across five population birth cohorts spanning ages 3 to 45 years. *Int J Epidemiol*. 2022;51(3):919-30.
88. Schiweck C, et al. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;124:100-23.

89. Nourredine M, et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):519-29.
90. Hartman CA, et al. Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: A substantive and methodological overview. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;151:105209.
91. Jaffee SR, et al. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):215-22.
92. Solmi M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281-95.
93. Purper-Ouakil D, et al. What do childhood attention deficit/hyperactivity symptoms in depressed adults tell us about the bipolar spectrum? *Psychiatry Res*. 2017;249:244-51.
94. Powell V, et al. ADHD in adults with recurrent depression. *J Affect Disord*. 2021;295:1153-60.
95. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388(10047):881-90.
96. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
97. Yoshimasu K, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(10):1036-43.
98. Thapar A, et al. Practitioner Review: Attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder - the importance of depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2023;64(1):4-15.
99. Demontis D, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet*. 2023;55(2):198-208.
100. Garcia-Argibay M, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: evidence from multiple genetically informed designs. *Biol Psychiatry*. 2023.
101. Riglin L, et al. ADHD and depression: investigating a causal explanation. *Psychol Med*. 2021;51(11):1890-7.
102. Herman KC, et al. Academic pathways between attention problems and depressive symptoms among urban African American children. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;35(2):265-74.
103. Powell V, et al. What explains the link between childhood ADHD and adolescent depression? Investigating the role of peer relationships and academic attainment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(11):1581-91.
104. Humphreys KL, et al. The association of ADHD and depression: mediation by peer problems and parent-child difficulties in two complementary samples. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(3):854-67.
105. Chen W, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147b(8):1450-60.
106. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-75.

107. Smoller JW, et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):409-20.
108. Kim JH, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(11):955-70.
109. Havdahl A, et al. Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). *JAMA Psychiatry*. 2022;79(8):799-810.
110. Thapar A, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 2009;66(8):722-7.
111. Pingault JB, et al. Genetic sensitivity analysis: Adjusting for genetic confounding in epidemiological associations. *PLoS Genet*. 2021;17(6):e1009590.
112. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
113. Border R, et al. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):376-87.
114. Johnson EC, et al. No Evidence That Schizophrenia Candidate Genes Are More Associated With Schizophrenia Than Noncandidate Genes. *Biol Psychiatry*. 2017;82(10):702-8.
115. Demontis D, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019;51(1):63-75.
116. Sebat J, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-9.
117. Satterstrom FK, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020;180(3):568-84.e23.
118. Harich B, et al. From Rare Copy Number Variants to Biological Processes in ADHD. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):855-66.
119. Satterstrom FK, et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci*. 2019;22(12):1961-5.
120. Lima Lde A, et al. An integrative approach to investigate the respective roles of single-nucleotide variants and copy-number variants in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Sci Rep*. 2016;6:22851.
121. Kim DS, et al. Sequencing of sporadic Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) identifies novel and potentially pathogenic de novo variants and excludes overlap with genes associated with autism spectrum disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(4):381-9.
122. Al-Mubarak BR, et al. Whole exome sequencing in ADHD trios from single and multi-incident families implicates new candidate genes and highlights polygenic transmission. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(8):1098-110.
123. Wimberley T, et al. Early-Life Injuries and the Development of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1).

124. Liou YJ, et al. Risk of Traumatic Brain Injury Among Children, Adolescents, and Young Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Taiwan. *J Adolesc Health*. 2018;63(2):233-8.
125. Chang Z, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):319-25.
126. Lichtenstein P, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2006-14.
127. Mohr-Jensen C, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(4):443-52.
128. Dalsgaard S, et al. Association of Mental Disorder in Childhood and Adolescence With Subsequent Educational Achievement. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(8):797-805.
129. Helgesson M, et al. Labour market marginalisation in young adults diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a population-based longitudinal cohort study in Sweden. *Psychol Med*. 2023;53(4):1224-32.
130. Dalsgaard S, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385(9983):2190-6.
131. Doshi JA, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002.e2.
132. Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1050-6.
133. Swanson JM. Debate: Are Stimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Effective in the Long Term? (Against). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(10):936-8.
134. Caye A, et al. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):390-408.
135. Volkow ND, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *Jama*. 2009;302(10):1084-91.
136. Connor DF, Steingard RJ. New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2004;18(14):1011-30.
137. Steingard R, et al. New Formulations of Stimulants: An Update for Clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(5):324-39.
138. Swanson JM, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e206-16.
139. Marcus SC, et al. Continuity of methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(6):572-8.
140. 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. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-38.
141. Leucht S, et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(6):477-80.

142. Correll CU, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. 2021;20(2):244-75.
143. National Institute for Health & Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management 2018 [Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng87]
144. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
145. Wolraich ML, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4).
146. Neurofeedback Collaborative Group. Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With 13-Month Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(7):841-55.
147. Lam SL, et al. Double-Blind, Sham-Controlled Randomized Trial Testing the Efficacy of fMRI Neurofeedback on Clinical and Cognitive Measures in Children With ADHD. *Am J Psychiatry*. 2022;179(12):947-58.
148. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
149. Philipsen A, et al. Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1199-210.
150. Sonuga-Barke EJ, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-89.
151. Cortese S, et al. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(6):444-55.
152. Rimestad ML, et al. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2019;23(5):423-34.
153. Childress AC, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Titration Study of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(2):58-68.
154. Childress AC, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(12):1423-34.
155. Greenhill L, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(11):1284-93.
156. Swanson J, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(11):1304-13.
157. Carucci S, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:509-25.

158. Greenhill LL, et al. Trajectories of Growth Associated With Long-Term Stimulant Medication in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(8):978-89.
159. Man KKC, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *Lancet Psychiatry*. 2023;10(5):323-33.
160. Ahlberg R, et al. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), ADHD Medication, and Shorter Height: A Quasi-experimental and Family-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023.
161. Spencer TJ, et al. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1460-9.
162. Charach A. Editorial: Time for a New Conversation on Stimulant Use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(8):929-30.
163. Wilens T, Stone M, Spencer TJ. Editorial: Height and Stimulant Treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Youth: Mind the Gap. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023.
164. Cortese S, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46.
165. Greenhill LL, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26s-49s.
166. Spencer T, et al. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):409-32.
167. Ching C, Eslick GD, Poulton AS. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(7):630-9.
168. Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines Internet: CADDRA; 2020 [Disponível em: www.caddra.ca]
169. Olfson M, Marcus S, Wan G. Stimulant dosing for children with ADHD: a medical claims analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(1):51-9.
170. Pliszka SR, et al. A feasibility study of the children's medication algorithm project (CMAP) algorithm for the treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(3):279-87.
171. Brinkman WB, et al. Relationship Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Care and Medication Continuity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(4):289-94.
172. Brinkman WB, et al. Predictors of Medication Continuity in Children With ADHD. *Pediatrics*. 2018;141(6).
173. Cortese S, et al. Safety of Methylphenidate and Atomoxetine in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Data from the Italian National ADHD Registry. *CNS Drugs*. 2015;29(10):865-77.
174. Greenhill LL, et al. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(10):1304-13.

175. Coghil D, Seth S. Effective management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) through structured re-assessment: the Dundee ADHD Clinical Care Pathway. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9:52.
176. Cortese S, Novins DK. Editorial: Why JAACAP Published an "Inconclusive" Trial: Optimize, Optimize, Optimize Psychostimulant Treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(2):213-5.
177. Blader JC, et al. Stepped Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Aggressive Behavior: A Randomized, Controlled Trial of Adjunctive Risperidone, Divalproex Sodium, or Placebo After Stimulant Medication Optimization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(2):236-51.
178. Zima BT, et al. Quality of care for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a managed care medicaid program. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(12):1225-37, 37.e1-11.
179. Olfson M. Evaluating the quality of community care for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(12):1183-5.
180. Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):1001-10.
181. Sultan RS, et al. Antipsychotic Treatment Among Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197850.
182. Girand HL, Litkowiec S, Sohn M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Psychotropic Polypharmacy Prescribing Trends. *Pediatrics*. 2020;146(1).
183. Correll CU, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*. 2009;302(16):1765-73.
184. Zhang L, et al. Prediction of treatment dosage and duration from free-text prescriptions: an application to ADHD medications in the Swedish prescribed drug register. *Evid Based Ment Health*. 2021;24(4):146-52.
185. Spencer T, et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):434-43.
186. Spencer T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):456-63.
187. Faraone SV, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):24-9.
188. Huss M, et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014;31(1):44-65.
189. Spencer TJ, et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1380-7.
190. Medori R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):981-9.

191. Faraone SV, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:789-818.
192. Eyre O, et al. Childhood neurodevelopmental difficulties and risk of adolescent depression: the role of irritability. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60(8):866-74.
193. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Jama.* 1992;268(17):2420-5.
194. Buitelaar J, et al. Toward Precision Medicine in ADHD. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:900981.
195. Chekroud AM, et al. Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments: A Symptom Clustering Approach. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(4):370-8.
196. Chekroud AM, et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(3):243-50.
197. Perlis RH. Abandoning personalization to get to precision in the pharmacotherapy of depression. *World Psychiatry.* 2016;15(3):228-35.
198. Polanczyk GV, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):434-42.
199. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane*2023.
200. Barendregt JJ, et al. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(11):974-8.
201. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw.* 2010;36(3):1 - 48.
202. Rücker G, et al. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:79.
203. Kessler RC, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):716-23.
204. Rimfeld K, et al. Twins Early Development Study: A Genetically Sensitive Investigation into Behavioral and Cognitive Development from Infancy to Emerging Adulthood. *Twin Res Hum Genet.* 2019;22(6):508-13.
205. Boyd A, et al. Cohort Profile: the 'children of the 90s'--the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):111-27.
206. Fraser A, et al. Cohort Profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):97-110.
207. Northstone K, et al. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): an update on the enrolled sample of index children in 2019. *Wellcome Open Res.* 2019;4:51.
208. Addicoat A, et al. Adult mood problems in children with neurodevelopmental problems: evidence from a prospective birth cohort followed to age 50. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2020;55(3):351-8.

209. Magnuson KM, Constantino JN. Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(4):332-40.
210. Holtmann M, et al. Psychometric validity of the strengths and difficulties questionnaire-dysregulation profile. *Psychopathology*. 2011;44(1):53-9.
211. Conners CK, et al. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257-68.
212. Goodman R, et al. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(5):645-55.
213. Scott FJ, et al. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism*. 2002;6(1):9-31.
214. Williams J, et al. The Childhood Asperger Syndrome Test (CAST): test-retest reliability. *Autism*. 2006;10(4):415-27.
215. Williams J, et al. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): test accuracy. *Autism*. 2005;9(1):45-68.
216. Skuse DH, Mandy WP, Scourfield J. Measuring autistic traits: heritability, reliability and validity of the Social and Communication Disorders Checklist. *Br J Psychiatry*. 2005;187:568-72.
217. Bölte S, et al. Autistic traits and autism spectrum disorders: the clinical validity of two measures presuming a continuum of social communication skills. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(1):66-72.
218. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children - Third Edition UK (WISC-III-UK) Manual. The Psychological Corporation, London. 1992.
219. Smith P, Fernandes C, Strand S. Cognitive abilities test 3 (CAT3). nferNelson, Windsor. 2001.
220. Bishop DV. Development of the Children's Communication Checklist (CCC): a method for assessing qualitative aspects of communicative impairment in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(6):879-91.
221. Haworth CM, et al. Internet cognitive testing of large samples needed in genetic research. *Twin Res Hum Genet*. 2007;10(4):554-63.
222. Wechsler D. Wechsler Objective Reading Dimensions. The Psychological Corporation, London. 1993.
223. Holtmann M, et al. The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: a longitudinal analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(2):139-47.
224. Althoff RR, et al. Latent class analysis shows strong heritability of the child behavior checklist-juvenile bipolar phenotype. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):903-11.
225. Deutz MHF, et al. Evaluation of the Strengths and Difficulties Questionnaire-Dysregulation Profile (SDQ-DP). *Psychol Assess*. 2018;30(9):1174-85.
226. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-6.

227. Haworth CM, et al. Developmental origins of low mathematics performance and normal variation in twins from 7 to 9 years. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10(1):106-17.
228. Angold A, Costello EJ. *Mood and Feelings Questionnaire (MFQ)*. Developmental Epidemiology Program, Durham, NC. 1987.
229. Development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents [press release]. US: John Wiley & Sons 1995.
230. Eyre O, et al. Validation of the short Mood and Feelings Questionnaire in young adulthood. *Journal of Affective Disorders.* 2021;294:883-8.
231. Epskamp S, et al. The Gaussian Graphical Model in Cross-Sectional and Time-Series Data. *Multivariate Behav Res.* 2018;53(4):453-80.
232. Epskamp S, Fried EI. A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychol Methods.* 2018;23(4):617-34.
233. Abend R, et al. A computational network perspective on pediatric anxiety symptoms. *Psychol Med.* 2021;51(10):1752-62.
234. Fried EI, Cramer AOJ. Moving Forward: Challenges and Directions for Psychopathological Network Theory and Methodology. *Perspect Psychol Sci.* 2017;12(6):999-1020.
235. Fried EI, et al. Using network analysis to examine links between individual depressive symptoms, inflammatory markers, and covariates. *Psychol Med.* 2020;50(16):2682-90.
236. Williams DR. Bayesian Estimation for Gaussian Graphical Models: Structure Learning, Predictability, and Network Comparisons. *Multivariate Behav Res.* 2021;56(2):336-52.
237. Williams DR. Learning to live with sampling variability: Expected replicability in partial correlation networks. *Psychol Methods.* 2022;27(4):606-21.
238. Williams DR, Mulder J. Bayesian hypothesis testing for Gaussian graphical models: Conditional independence and order constraints. *Journal Math Psychol.* 2020;99:102441.
239. Isvoranu AM, Epskamp S. Which estimation method to choose in network psychometrics? Deriving guidelines for applied researchers. *Psychol Methods.* 2023;28(4):925-46.
240. Heck DW, et al. A review of applications of the Bayes factor in psychological research. *Psychol Methods.* 2023;28(3):558-79.
241. Burger J, et al. Reporting standards for psychological network analyses in cross-sectional data. *Psychol Methods.* 2023;28(4):806-24.
242. Kendler KS, et al. A topography of 21 phobic fears: network analysis in an epidemiological sample of adult twins. *Psychol Med.* 2022;52(13):2588-95.
243. Williams DR, Mulder J. BGGM: Bayesian Gaussian Graphical Models in R. *J Open Source Softw.* 2020;5(51):2111.
244. Epskamp S, et al. qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *J Stat Softw.* 2012;48(4):1 - 18.
245. Zhao T, et al. The huge Package for High-dimensional Undirected Graph Estimation in R. *J Mach Learn Res.* 2012;13:1059-62.

246. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3):1 - 67.
247. Rai D, et al. Association of Autistic Traits With Depression From Childhood to Age 18 Years. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(8):835-43.
248. Meinzer MC, et al. Development and Open Trial of a Depression Preventive Intervention for Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cogn Behav Pract.* 2018;25(2):225-39.
249. Taylor MJ, Charman T, Ronald A. Where are the strongest associations between autistic traits and traits of ADHD? evidence from a community-based twin study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(9):1129-38.
250. de Ron J, Fried EI, Epskamp S. Psychological networks in clinical populations: investigating the consequences of Berkson's bias. *Psychol Med.* 2021;51(1):168-76.
251. Taylor AE, et al. Exploring the association of genetic factors with participation in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1207-16.
252. Biederman J, et al. Convergence of the Child Behavior Checklist with structured interview-based psychiatric diagnoses of ADHD children with and without comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993;34(7):1241-51.
253. Fischbach GD, Lord C. The Simons Simplex Collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron.* 2010;68(2):192-5.
254. Samocha KE, et al. Regional missense constraint improves variant deleteriousness prediction. *bioRxiv.* 2017:148353.
255. Lek M, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285-91.
256. Manichaikul A, et al. Robust relationship inference in genome-wide association studies. *Bioinformatics (Oxford, England).* 2010;26(22):2867-73.
257. Nguyen HT, et al. Integrated Bayesian analysis of rare exonic variants to identify risk genes for schizophrenia and neurodevelopmental disorders. *Genome medicine.* 2017;9(1):1-22.
258. Ware JS, et al. Interpreting de novo Variation in Human Disease Using denovolyzeR. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;87:7.25.1-7..15.
259. Halvorsen M, et al. Exome sequencing in obsessive-compulsive disorder reveals a burden of rare damaging coding variants. *Nat Neurosci.* 2021;24(8):1071-6.
260. Harrington J, et al. Pathogenic KDM5B variants in the context of developmental disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms.* 2022:194848.
261. Satterstrom FK, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell.* 2020;180(3):568-84 e23.
262. Kaplanis J, et al. Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature.* 2020;586(7831):757-62.
263. Cappi C, et al. De novo damaging DNA coding mutations are associated with obsessive-compulsive disorder and overlap with Tourette's disorder and autism. *Biological psychiatry.* 2020;87(12):1035-44.

264. Olfson E, et al. Whole-exome DNA sequencing in childhood anxiety disorders identifies rare de novo damaging coding variants. *Depress Anxiety*. 2022;39(6):474-84.
265. Wang S, et al. De novo sequence and copy number variants are strongly associated with tourette disorder and implicate cell polarity in pathogenesis. *Cell reports*. 2018;24(13):3441-54 e12.
266. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-89.
267. DuPaul GJ, et al. ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. New York, NY, US: The Guilford Press; 1998. p. viii, 79-viii, .
268. Bussing R, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*. 2008;15(3):317-28.
269. Conners CK, et al. Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):279-91.
270. Murray DW, et al. Parent versus teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(5):605-20.
271. da Costa BR, et al. Combining follow-up and change data is valid in meta-analyses of continuous outcomes: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8):847-55.
272. Efthimiou O. Practical guide to the meta-analysis of rare events. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(2):72-6.
273. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.
274. Sterne JAC, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
275. Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
276. Guyatt GH, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277-82.
277. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.
278. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455-63.
279. Moran A, et al. Adherence to Recommended Care Guidelines in the Treatment of Preschool-Age Medicaid-Enrolled Children With a Diagnosis of ADHD. *Psychiatr Serv*. 2019;70(1):26-34.
280. Danielson ML, et al. A National Profile of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosis and Treatment Among US Children Aged 2 to 5 Years. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;38(7):455-64.
281. Wong ICK, et al. Emerging challenges in pharmacotherapy research on attention-deficit hyperactivity disorder--outcome measures beyond symptom control and clinical trials. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(6):528-37.

282. Furukawa TA, et al. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(1):7-10.
283. Molina BSG, et al. Association Between Stimulant Treatment and Substance Use Through Adolescence Into Early Adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(9):933-41.
284. Swanson JM, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(6):663-78.
285. Crippa A, Orsini N. Multivariate Dose-Response Meta-Analysis: The dosresmeta R Package. *J Stat Softw*. 2016;72(1):1-15.
286. Crippa A, et al. One-stage dose-response meta-analysis for aggregated data. *Stat Methods Med Res*. 2019;28(5):1579-96.
287. Furukawa TA, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):601-9.
288. Furukawa TA, et al. No benefit from flexible titration above minimum licensed dose in prescribing antidepressants for major depression: systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;141(5):401-9.
289. Rücker G, Cates CJ, Schwarzer G. Methods for including information from multi-arm trials in pairwise meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2017;8(4):392-403.
290. Leucht S, et al. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1238-48.
291. Kovshoff H, et al. What influences clinicians' decisions about ADHD medication? Initial data from the Influences on Prescribing for ADHD Questionnaire (IPAQ). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(9):533-42.
292. Crippa A, Orsini N. Dose-response meta-analysis of differences in means. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:91.
293. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(1):52-60.
294. Turner RM, et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):818-27.
295. König J, Krahn U, Binder H. Visualizing the flow of evidence in network meta-analysis and characterizing mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2013;32(30):5414-29.
296. Krahn U, Binder H, König J. A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:35.
297. Nikolakopoulou A, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
298. McGough JJ. Treatment Controversies in Adult ADHD. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):960-6.
299. Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(10):1443-65.

300. Cortese S, Newcorn JH, Coghill D. A Practical, Evidence-informed Approach to Managing Stimulant-Refractory Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *CNS Drugs*. 2021;35(10):1035-51.
301. Olfson M, et al. Stimulant dosing in the community treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):255-7.
302. Rapport MD, DuPaul GJ, Kelly KL. Attention deficit hyperactivity disorder and methylphenidate: the relationship between gross body weight and drug response in children. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(2):285-90.
303. López FA, Leroux JR. Long-acting stimulants for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on extended-release formulations and the prodrug lisdexamfetamine dimesylate to address continuing clinical challenges. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2013;5(3):249-65.
304. Weisler RH. Review of long-acting stimulants in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(6):745-58.
305. Heal DJ, et al. Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479-96.
306. Weisler RH, et al. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr*. 2006;11(8):625-39.
307. Froehlich TE, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(11):1129-39.e2.
308. Sabé M, et al. Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients With Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2).
309. Chang Z, et al. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 2016;80(12):916-22.
310. Hechtman L, et al. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(11):945-52.e2.
311. Cortese S. Treatment of ADHD in preschool children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(12):830-1.

APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 3

A.1 Termos de busca adotados pelo GBD para as bases de dado online

((attention deficit and disruptive behavior disorders[MeSH Terms])) OR
(((attention*[Title/Abstract]) AND disorder[Title/Abstract]) AND
hyperactiv*[Title/Abstract])) OR hyperkinetic[Title/Abstract] OR adhd[Title/Abstract]
OR conduct disorder[Title/Abstract] OR conduct disorders[Title/Abstract] OR
((disruptive[Title/Abstract] AND disorder[Title/Abstract])) OR externali*[Title/Abstract]
AND ((prevalen*[Title/Abstract] OR mortalit*[Title/Abstract]) OR
death*[Title/Abstract] OR inciden*[Title/Abstract] OR remission[Title/Abstract] OR
duration[Title/Abstract] OR remit*[Title/Abstract] OR epidemiolog*[Title/Abstract])
OR "Prevalence"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR
"Epidemiology"[Mesh:NoExp]) OR "Morbidity"[Mesh:NoExp].

APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 4

B.1 Dados faltantes para cada variável em cada uma das coortes

	TEDS (N = 4407)	ALSPAC (N = 10351)
	n (%)	n (%)
A	707 (16.04)	2529 (24.43)
HY	708 (16.06)	2294 (22.16)
IN	710 (16.11)	2304 (22.26)
GEN COG	1201 (27.25)	3104 (29.99)
LD-R	1464 (33.22)	2402 (24.09)
C-P	1097 (24.89)	2494 (22.57)
C-SS	1097 (24.89)	2336 (23.12)
DP	1079 (24.48)	2393 (23.06)
PP	1078 (24.46)	2387 (23.06)
EA	1711(38.82)	8828 (85.29)
C-DEP	1374 (31.18)	3257 (31.47)
ADO-DEP	2071 (46.99)	5566 (53.77)
ADU-DEP	2130 (48.33)	7203 (69.59)

Fonte Farhat et al., (37)

Abreviações: A = sintomas autistas; HY = sintomas de TDAH, hiperatividade-impulsividade; IN = sintomas de TDAH, desatenção; GEN COG = capacidade cognitiva geral; LD-R = capacidade de aprendizagem; C-SS = capacidade comunicacional, aspectos de discurso e sintaxe; C-P = capacidade comunicacional, aspectos pragmáticos; DP = desregulação emocional; PP = problema com pares; EA = capacidade acadêmica; C-DEP = sintomas depressivos (infância); ADO-DEP = sintomas depressivos (adolescência); ADU-DEP = sintomas depressivos (adulto)

B.2 Fatores de Bayes para cada par de variáveis

	TEDS		ALSPAC	
	BF ₁₀	BF ₀₁	BF ₁₀	BF ₀₁
A & HY	Inf	0	Inf	0
A & IN	Inf	0	Inf	0
A & C-P	Inf	0	Inf	0
A & C-SS	Inf	0	0.64	1.57
A & GEN COG	0.23	4.39	0.08	11.78
A & LD-R	0.11	8.79	0.27	3.64
HY & IN	Inf	0	Inf	0
HY & C-P	0.67	1.49	Inf	0
HY & C-SS	0.19	5.22	Inf	0
HY & GEN COG	0.36	2.74	0.55	1.82
HY & LD-R	0.34	2.96	0.55	1.82
IN & C-P	Inf	0	Inf	0
IN & C-SS	0.51	1.96	Inf	0
IN & GEN COG	Inf	0	1052.25	0.001
IN & LD-R	0.16	6.37	Inf	0
C-P & C-SS	Inf	0	Inf	0
C-P & GEN COG	0.08	12.66	Inf	0

	TEDS		ALSPAC	
	BF ₁₀	BF ₀₁	BF ₁₀	BF ₀₁
C-P & LD-R	48.05	0.021	318.15	0.003
C-SS & GEN COG	1034.38	0.001	108.61	0.01
C-SS & LD-R	8.04	0.12	Inf	0
GEN COG & LD-R	Inf	0	Inf	0
A & DP	1.8	0.56	Inf	0
A & PP	Inf	0	Inf	0
A & EA	0.09	10.72	0.12	8.60
A & C-DEP	0.1	10.28	0.32	3.09
A & ADO-DEP	0.18	5.68	0.14	7.32
A & ADU-DEP	0.19	5.20	0.08	12.01
HY & DP	Inf	0	Inf	0
HY & PP	0.11	8.97	1.13	0.89
HY & EA	1.96	0.51	1.87	0.53
HY & C-DEP	29.95	0.03	0.13	7.50
HY & ADO-DEP	0.46	2.20	0.09	11.46
HY & ADU-DEP	0.13	7.47	0.09	11.30
IN & DP	Inf	0	0.13	7.61
IN & PP	0.65	1.54	Inf	0
IN & EA	Inf	0	0.3	3.30
IN & C-DEP	0.23	4.35	0.21	4.79
IN & ADO-DEP	0.18	5.48	0.1	10.38
IN & ADU-DEP	0.16	6.10	0.1	10.41
GEN COG & DP	0.23	4.35	0.09	11.14
GEN COG & PP	0.12	8.19	0.08	12.11
GEN COG & EA	Inf	0	Inf	0
GEN COG & C-DEP	1.65	0.61	2.13	0.47
GEN COG & ADO-DEP	0.12	8.61	0.38	2.61
GEN COG & ADU-DEP	0.13	7.42	0.19	5.23
LD-R & DP	0.36	2.79	0.19	5.16
LD-R & PP	0.09	11.04	0.87	1.16
LD-R & EA	Inf	0	Inf	0
LD-R & C-DEP	0.33	3	1.42	0.7
LD-R & ADO-DEP	0.11	8.73	0.72	1.38
LD-R & ADU-DEP	0.13	7.91	0.22	4.65
C-P & DP	0.58	1.73	Inf	0
C-P & PP	0.15	6.64	Inf	0
C-P & EA	0.69	1.45	6.66	0.15
C-P & C-DEP	0.09	10.78	0.12	8.61
C-P & ADO-DEP	10.34	0.10	0.12	8.15
C-P & ADU-DEP	0.34	2.98	0.13	7.55
C-SS & DP	1.66	0.60	0.35	2.88
C-SS & PP	56.11	0.02	Inf	0
C-SS & EA	13.63	0.07	96.4	0.01
C-SS & C-DEP	0.17	5.95	0.08	13.36
C-SS & ADO-DEP	0.14	7.25	0.11	8.83
C-SS & ADU-DEP	0.12	8.05	0.78	1.28
DP & PP	Inf	0	Inf	0

	TEDS		ALSPAC	
	BF ₁₀	BF ₀₁	BF ₁₀	BF ₀₁
DP & EA	0.56	1.8	0.16	6.09
DP & C-DEP	Inf	0	8.48	0.12
DP & ADO-DEP	0.34	2.92	58.02	0.02
DP & ADU-DEP	0.17	5.88	0.08	12.29
PP & EA	0.17	5.88	0.13	7.86
PP & C-DEP	72.47	0.01	Inf	0
PP & ADO-DEP	3.88	0.26	0.06	15.62
PP & ADU-DEP	0.68	1.48	47.24	0.02
EA & C-DEP	0.45	2.22	4.47	0.22
EA & ADO-DEP	2.19	0.46	0.18	5.73
EA & ADU-DEP	3.08	0.32	0.18	5.58
C-DEP & ADO-DEP	Inf	0	Inf	0
C-DEP & ADU-DEP	158.11	0.01	Inf	0
ADO-DEP & ADU-DEP	Inf	0	Inf	0

Fonte Farhat et al., (37)

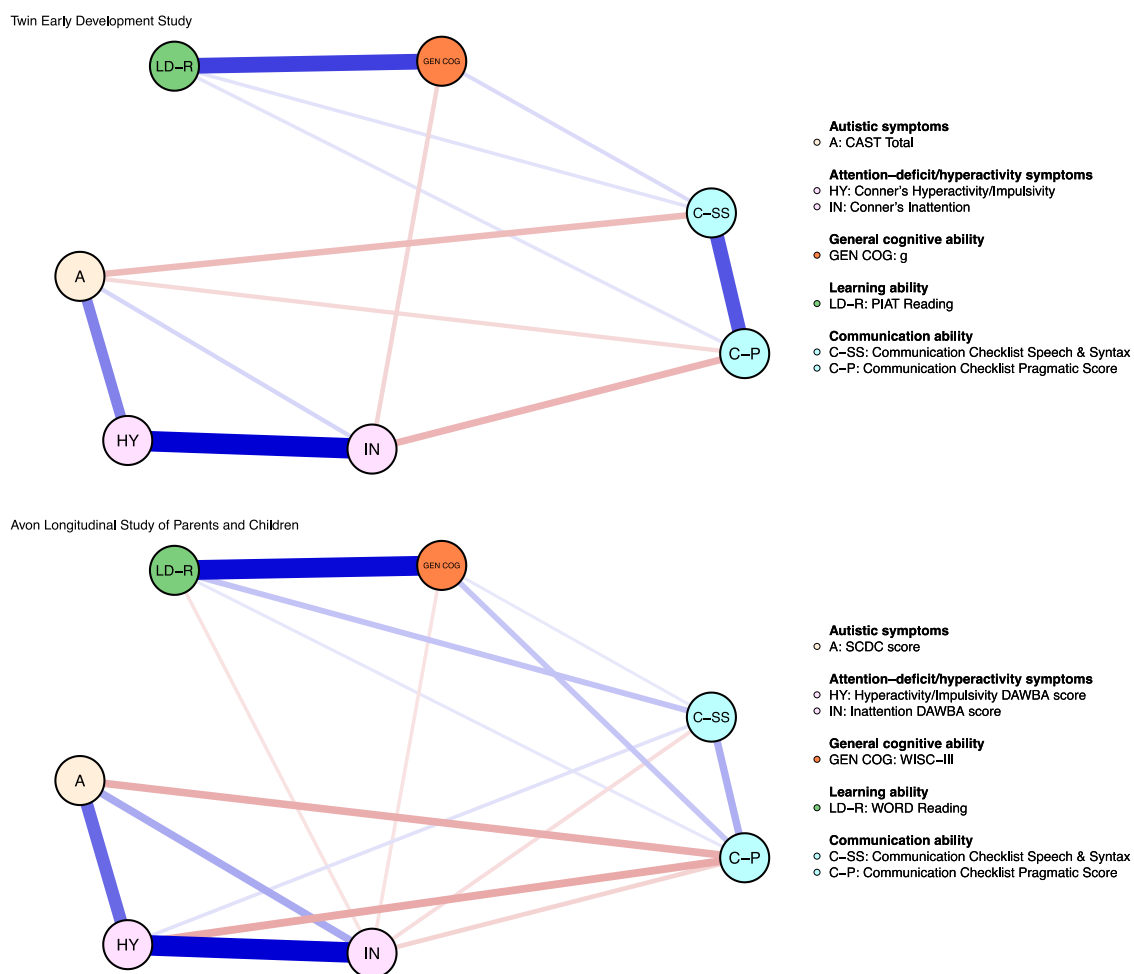
Abreviações: A = sintomas autistas; HY = sintomas de TDAH, hiperatividade-impulsividade; IN = sintomas de TDAH, desatenção; GEN COG = capacidade cognitiva geral; LD-R = capacidade de aprendizagem; C-SS = capacidade comunicacional, aspectos de discurso e sintaxe; C-P = capacidade comunicacional, aspectos pragmáticos; DP = desregulação emocional; PP = problema com pares; EA = capacidade acadêmica; C-DEP = sintomas depressivos (infância); ADO-DEP = sintomas depressivos (adolescência); ADU-DEP = sintomas depressivos (adulto)

B.3 Análises de sensibilidade

B.3.1 Diminuindo a escala do desvio padrão a priori da correlação parcial

B.3.1.1 Traços do neurodesenvolvimento

Na TEDS, a associação entre capacidade cognitiva geral e sintomas autistas foram ambíguas. Na ALSPAC, as associações entre sintomas autistas e capacidade de aprendizagem foram ambíguas.



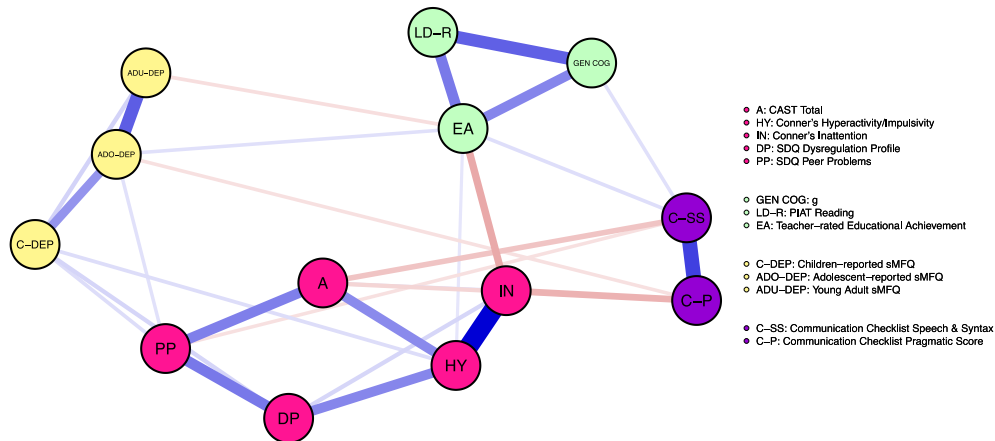
Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com seu domínio. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

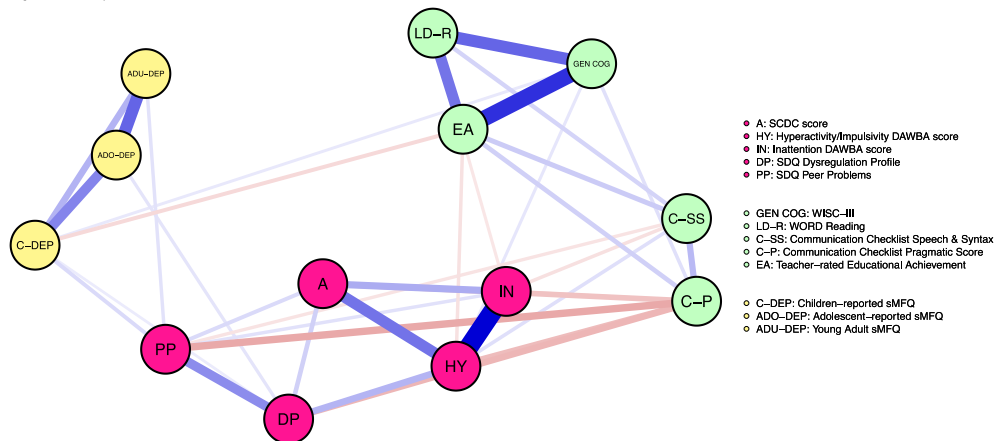
B.3.1.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão

Na TEDS, a associação entre capacidade cognitiva geral e desregulação emocional, assim como a associação entre desatenção e sintomas depressivos na infância, foram classificadas como ambíguas. Na ALSPAC, as associações entre sintomas depressivos na infância e desatenção, sintomas autistas foram classificadas como ambíguas. A associação entre capacidade de aprendizagem e sintomas depressivos na vida adulta também foram classificadas como ambíguas.

Twin Early Development Study



Avon Longitudinal Study of Parents and Children



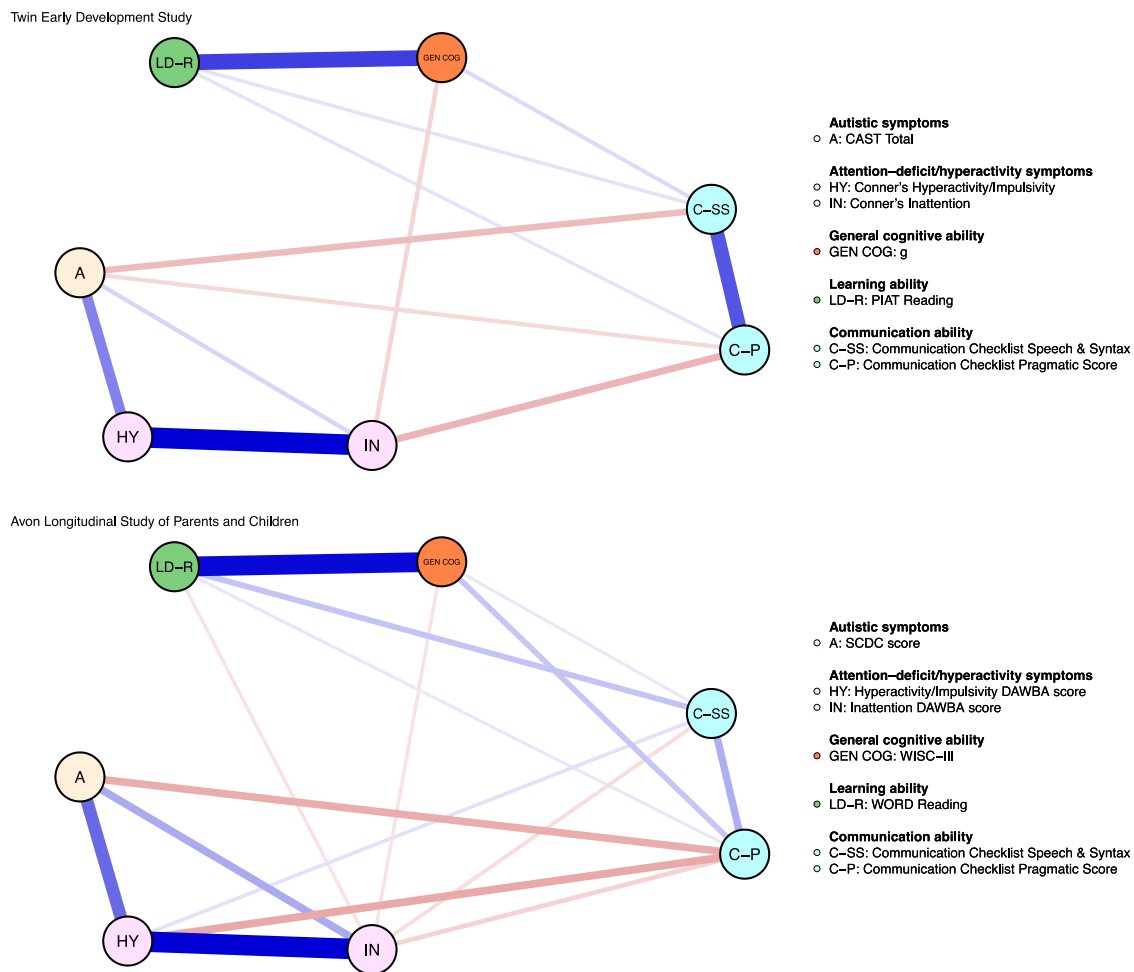
Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos). As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

B.3.2 Aumentando a escala do desvio padrão a priori da correlação parcial

B.3.2.1 Traços do neurodesenvolvimento

Não houve alterações relevantes.

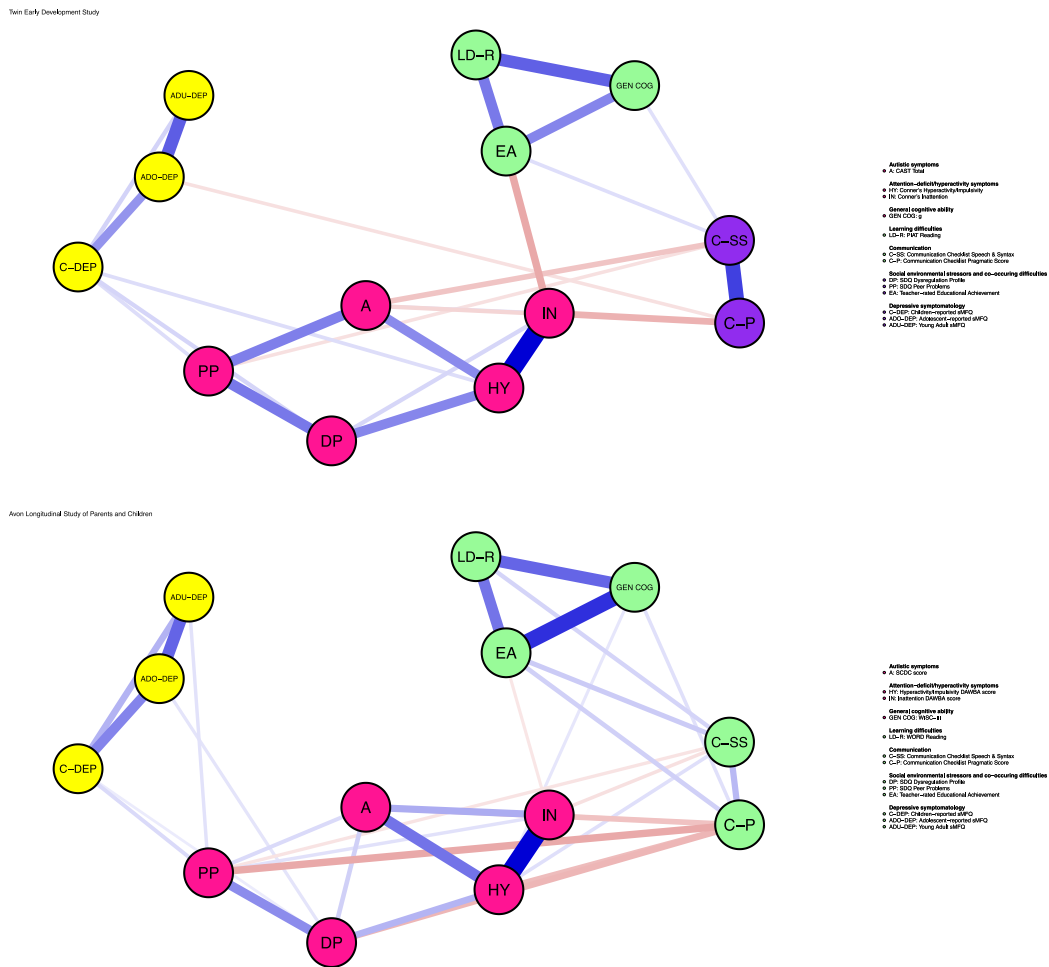


Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com seu domínio. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

B.3.2.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão

Na TEDS, a associação entre competência acadêmica e sintomas depressivos na vida adulta foi classificada como ambígua. Na ALSPAC, as associações entre capacidade acadêmica e sintomas depressivos na infância foram classificadas como ambíguas.



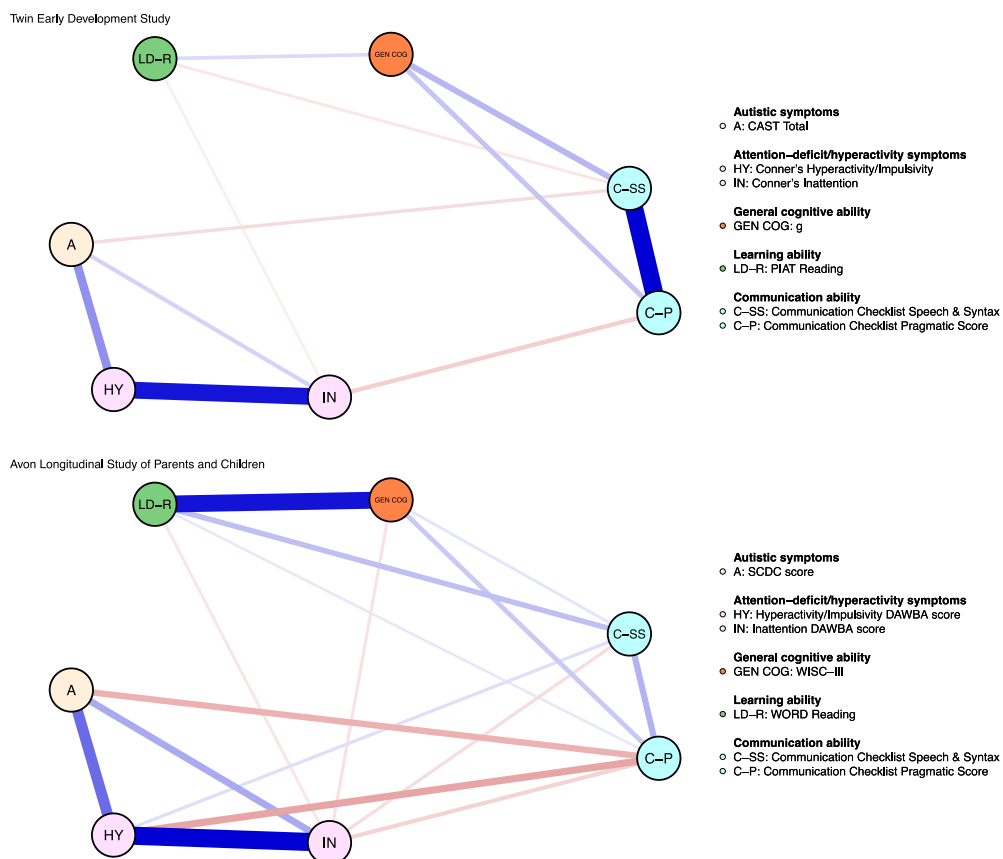
Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos). As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

B.3.3 Apenas dados 'completos'

B.3.3.1 Traços do neurodesenvolvimento

Na TEDS, a associação entre sintomas autistas e capacidade cognitiva foi classificada como ambígua. Curiosamente, algumas das associações foram discordantes na análise de sensibilidade. Especificamente, três pares de variáveis foram encontrados como independentes condicionais: desatenção e capacidade cognitiva geral; capacidade de aprendizado e aspectos pragmáticos da comunicação; sintomas de autismo e aspectos pragmáticos de comunicação. Ademais, uma correlação negativa entre capacidade de aprendizagem e discurso e sintaxe foi encontrada.

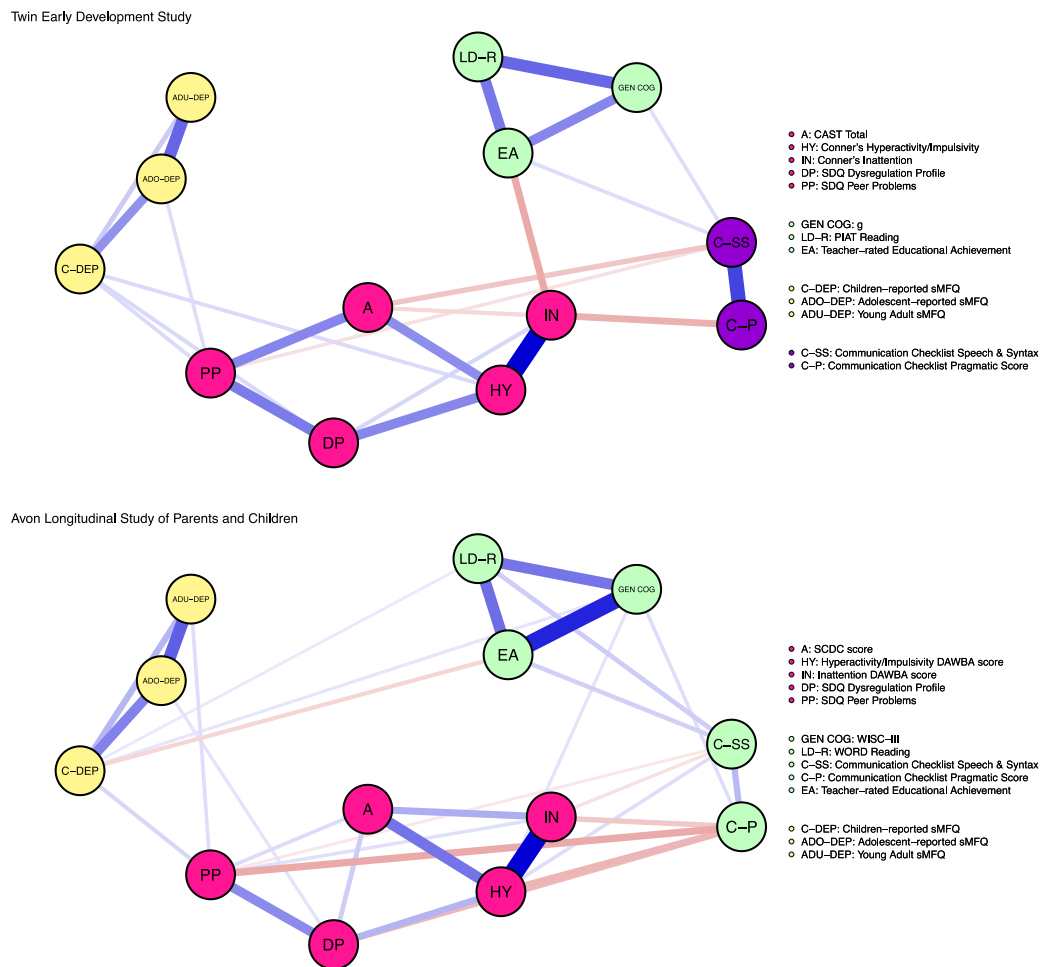


Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com seu domínio. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

B.3.3.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão

Na TEDS, a associação entre competência acadêmica e sintomas depressivos na vida adulta foi classificada como ambígua. Na ALSPAC, a associação entre desregulação emocional e sintomas depressivos na infância foi classificada como ambígua.

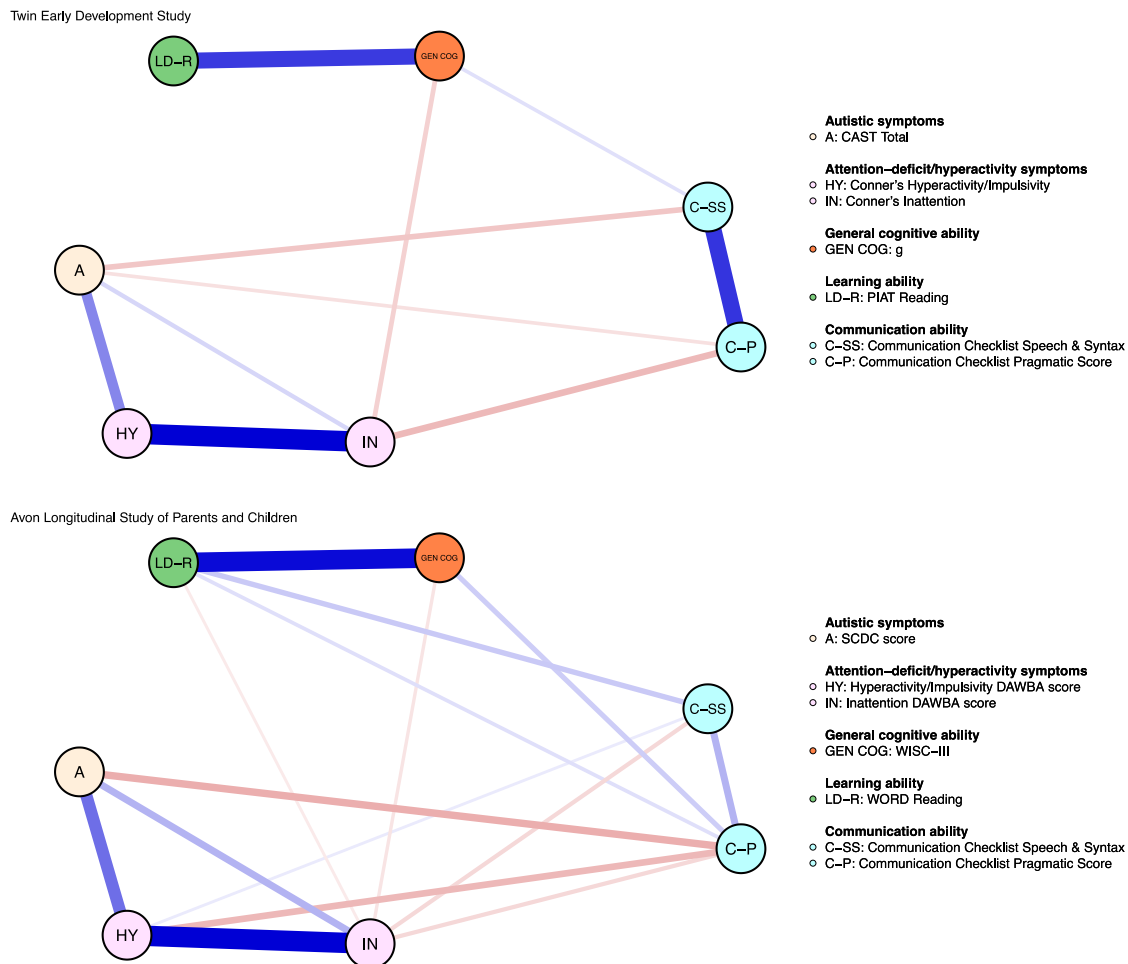


Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos). As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

B.3.4 Ajustando para idade na coleta e sexo

B.3.4.1 Traços do neurodesenvolvimento



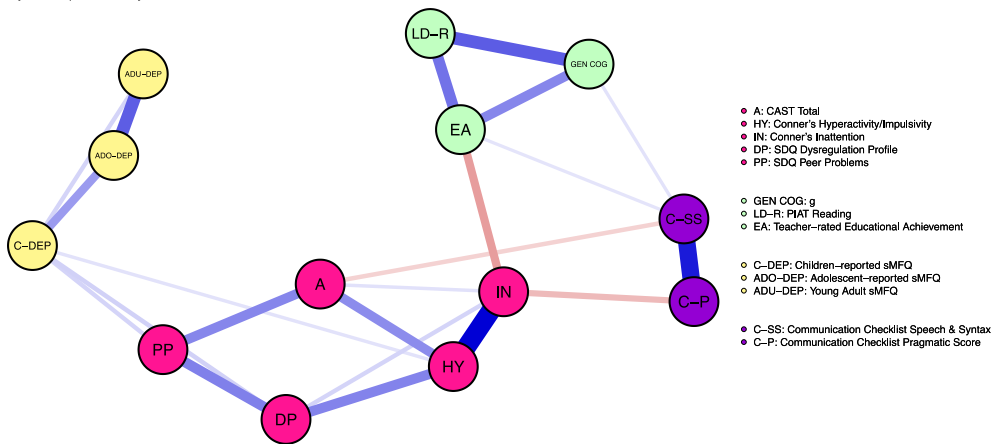
Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos) e coloridas de acordo com seu domínio. As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

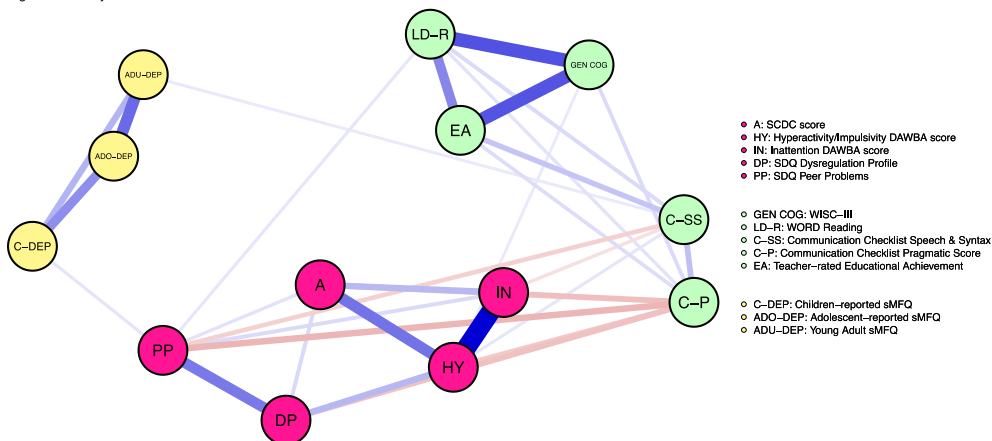
B.3.4.2 Traços do neurodesenvolvimento, estressores socioambientais, desregulação emocional e sintomas de depressão

Na TEDS, os seguintes pares de variáveis foram classificadas como ambíguas: desatenção e sintomas depressivos na adolescência; discurso & sintaxe e relacionamento com colegas; competência acadêmica e sintomas depressivos na vida adulta. Na ALSPAC, as associações entre sintomas autistas, desregulação emocional, competência acadêmica e sintomas depressivos na infância foram classificadas como ambíguas.

Twin Early Development Study



Avon Longitudinal Study of Parents and Children



Fonte Farhat et al., (37)

O gráfico de rede para a TEDS é apresentado na parte superior e o para a ALSPAC é apresentado na parte inferior. As variáveis são representadas como nós (círculos). As arestas entre dois nós representam correlações parciais entre duas variáveis. A largura das arestas é proporcional à força da correlação parcial. Correlações parciais positivas e negativas foram coloridas em azul e vermelho, respectivamente.

APÊNDICE C – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 5

Gene	Variante e alelo de risco	Coordenada genômica	P	Traço neuropsiquiátrico indicado no catálogo GWAS	PMID	
<i>PLD5</i>	rs11802387	1:242256712	7 x 10 ⁻⁶	Demência em indivíduos que não são APOE e4	35694926	
	rs1553441	1:242546741	6 x 10 ⁻⁶	Hipersonia durante um episódio depressivo no transtorno bipolar	26207136	
<i>L1TD1</i>	rs2886644	1:62210612	6 x 10⁻¹⁴	Neuroblastoma (pediátrico)	3259975	
<i>FBXO11, MSH6</i>	rs7562367-G	2:47805474	1 x 10⁻⁹	Comportamento externalizante (análise multivariada)	34446935	
	rs43811823	2:47820196	6 x 10 ⁻⁶	Esquizofrenia	23894747	
<i>FBXO11</i>	rs77969729	2:47879940	6 x 10⁻¹¹	Doença de Alzheimer risco poligênico (quartil superior versus quartil inferior)	35589863	
	rs2881935-T	2:47892134	1 x 10⁻⁸	Insônia	35835914	
	rs13407231-C	2:79206501	1 x 10 ⁻⁶	Esquizofrenia	35396580	
	rs1897784-C	2:79269432	5 x 10⁻⁹	Comportamento externalizante (análise multivariada)	34446935	
	rs13409348-G	2:79312862	3 x 10 ⁻⁶	Transtorno bipolar	19416921	
	rs399885	2:79460126	5 x 10 ⁻⁷	Resposta ao tratamento antipsicótico	20195266	
	rs7570469	2:79482228	6 x 10 ⁻⁷			
	<i>CTNNA2</i>	rs10196867-C	2:79751234	5 x 10⁻⁹	Dependência a álcool, heroína ou metanfetamina	31462767
		rs17018359	2:79989050	2 x 10 ⁻⁶	Esquizofrenia	32107650
		rs10180106-A	2:79994772	5 x 10 ⁻⁷	Resposta a lurasidona na esquizofrenia	29730043
2 x 10 ⁻⁶						
rs6738962	2:80054047	1 x 10⁻⁸	Doença de Alzheimer (declínio cognitivo)	23535033		
rs55803020-C	2:80465766	8 x 10 ⁻¹⁴	Comportamento externalizante (análise multivariada)	34446935		

Gene	Variante e alelo de risco	Coordenada genômica	P	Traço neuropsiquiátrico indicado no catálogo GWAS	PMID
<i>ANKRD11P1, CTNNA2</i>	rs10179482-G	2:80777501	3 x 10⁻⁸		
<i>GOLGB1</i>	rs115630863-A	3:121671594	3 x 10 ⁻⁶	Resposta ao tratamento antidepressivo no transtorno depressivo maior	36228427
	rs6770476	3:136355078	6 x 10⁻⁹	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, autismo ou inteligência (pleiotropia)	35764056
<i>STAG1</i>	rs10935182	3:136418580	7 x 10⁻¹⁰	Esquizofrenia	31740837
	rs10935184-T	3:136434626	1 x 10⁻¹⁴	Neuroticismo	35396580
	rs10935184-C		1 x 10⁻⁹		32231276
	rs66691851-C	3:136435986	4 x 10⁻¹⁵		28991256
			2 x 10⁻¹¹		26198764
			2 x 10⁻¹⁰		30285260
	rs66691851		2 x 10⁻¹³	Esquizofrenia	31740837
	rs7427564	3:136555593	4 x 10⁻¹⁸		31268507
	rs7427564-G		2 x 10⁻¹¹		30285260
	rs7432375	3:136569563	4 x 10⁻¹²	Autismo ou esquizofrenia	29483656
	rs7432375-G		3 x 10⁻⁸		28540026
	rs10935185	3:136571687	7 x 10⁻¹¹	Esquizofrenia	25056061
	rs940174	3:136590868	5 x 10⁻⁹	Esquizofrenia	32606422
			3 x 10⁻⁹		
<i>STAG1-DT, SLC35G2</i>	rs6789329	3:136758020	5 x 10⁻¹⁰	Esquizofrenia versus autismo	33686288
	rs6795372-G	3:136765048	1 x 10⁻⁸	Anorexia nervosa, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, autismo, transtorno bipolar, depressão maior, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, síndrome de Tourette (pleiotropia)	31835028
	rs6789329	3:136758020	3 x 10⁻¹⁰	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, autismo ou inteligência (pleiotropia)	35764056
	rs6795372-G	3:136765048	1 x 10⁻⁹	Afeto deprimido	29942085

Gene	Variante e alelo de risco	Coordenada genômica	P	Traço neuropsiquiátrico indicado no catálogo GWAS	PMID
<i>CTNND2</i>	rs56044142-G	5:10900282	4 x 10⁻⁸	Insônia	30804565
	rs2907292	5:11084600	3 x 10⁻⁸	Esclerose amiotrófica lateral (esporádica)	24529757
	rs2530215	5:11298111	7 x 10 ⁻⁶	Transtorno bipolar e esquizofrenia	20889312
	rs6887317-A	5:11370935	9 x 10 ⁻⁶	Doença de corpo de Lev y	25188341
<i>CTNND2, RNU6-679P</i>	rs10060040-A	5:11922959	4 x 10 ⁻⁶	Adição a opioides	36207451
	rs11744876	5:11930025	8 x 10 ⁻⁶	Doença de Alzheimer de início tardio	27770636
<i>TUBB</i>	rs9686466	5:12202315	9 x 10 ⁻⁷	Doença de Alzheimer em indivíduos que não são APOE e4	35694926
	rs114441450	6:30719037	2 x 10⁻⁸	Autismo ou esquizofrenia	28540026
<i>CHST15</i>	rs28719480-C	10:124040129	9 x 10 ⁻⁶	Doença de Alzheimer ou doença do refluxo gastresofágico	35851147
<i>OAT, CHST15</i>	rs3884528	10:124235482	1 x 10 ⁻⁶	Adição a opioides	36207451
<i>NARS2</i>	rs4474465	11:78493334	3 x 10 ⁻⁶	Doença de Alzheimer (tempo de sobrevivência)	25649651
<i>YLPM1</i>	rs10144845-C	14:74771067	1 x 10⁻¹⁰	Afeto deprimido	29942085
	rs10148293-G	14:74830128	4 x 10⁻¹³	Neuroticismo	32231276
<i>SECISBP2L</i>	rs10148293-G	14:74830128	1 x 10 ⁻⁷	Depressão (ampla)	29662059
	rs11854184-C	15:49000997	5 x 10 ⁻⁷	Esquizofrenia	35396580

Fonte Olfson et al., (40)

APÊNDICE D – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 6

D.1 Termos de busca adotados em cada base de dados

D.1.1 PubMed

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR adhd[tiab] OR "attention deficit*" [tiab]) AND ("Methylphenidate"[Mesh] OR "Dexmethylphenidate"[Mesh] OR Focalin[tiab] OR Dexmethylphenidate[tiab] OR Methylphenidate[tiab] OR Biphentin[tiab] OR Concerta[tiab] OR Daytrana[tiab] OR Methylphenidate[tiab] OR Equasym[tiab] OR Methylin[tiab] OR Ritalin*[tiab] OR Medikinet[tiab] OR Metadate[tiab] OR Quillivant[tiab] OR "Amphetamines"[Mesh] OR Adderall[tiab] OR Amphetamine[tiab] OR Amfetamine[tiab] OR Dexamfetamine[tiab] OR Dexamphetamine[tiab] OR Dexedrine[tiab] OR Dextroamphetamine[tiab] OR DextroStat[tiab] OR Elvance[tiab] OR Lisdexamfetamine[tiab] OR Vyvance[tiab]) AND (preschool* OR toddler*) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

D.1.2 Embase

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR adhd OR "attention deficit*") AND ("Methylphenidate" OR "Dexmethylphenidate" OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Methylphenidate OR Biphentin OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Ritalin* OR Medikinet OR Metadate OR Quillivant OR "Amphetamines" OR Adderall OR Amphetamine OR Amfetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Elvance OR Lisdexamfetamine OR Vyvance) AND (preschool* OR toddler*) AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR randomly OR trial) NOT (animals NOT humans)

D.1.3 CENTRAL

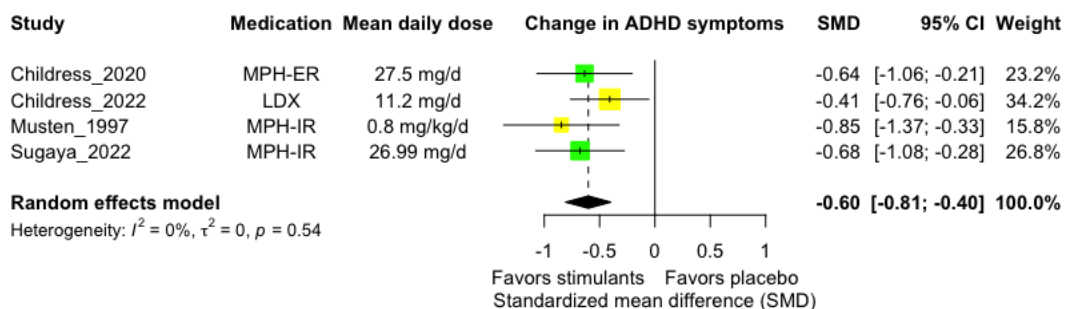
((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR adhd OR "attention deficit**")) AND ((("Methylphenidate" OR "Dexmethylphenidate" OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Methylphenidate OR Biphentin OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Ritalin* OR Medikinet OR Metadate OR Quillivant OR "Amphetamines" OR Adderall OR Amphetamine OR Amfetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Elvanse OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse))) AND ((preschool* OR toddler*)) AND ((randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR randomly OR trial)):ti,ab,kw

D.1.4 ICTRP

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR adhd OR "attention deficit**") AND (preschool* OR toddler*)

D.2 Resultados análises de sensibilidade

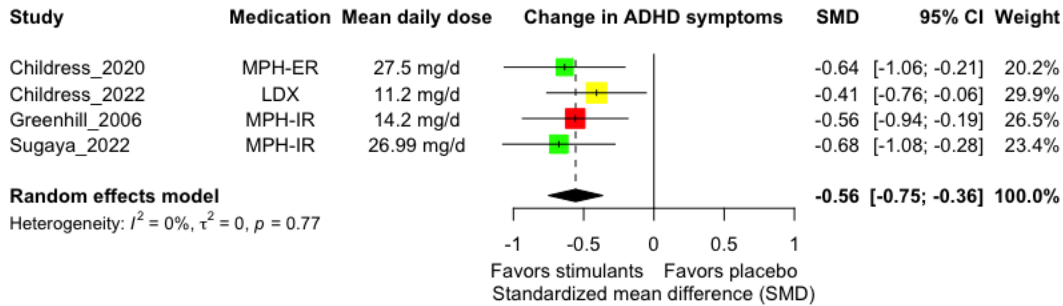
D.2.1 Exclusão de estudos de alto risco de viés



Fonte Sugaya et al., (38)

Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

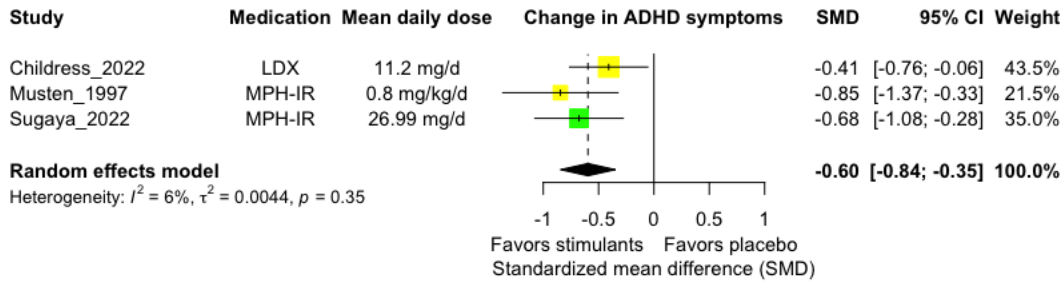
D.2.2 Exclusão de estudos com menos de duas semanas de duração



Fonte Sugaya et al., (38)

Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

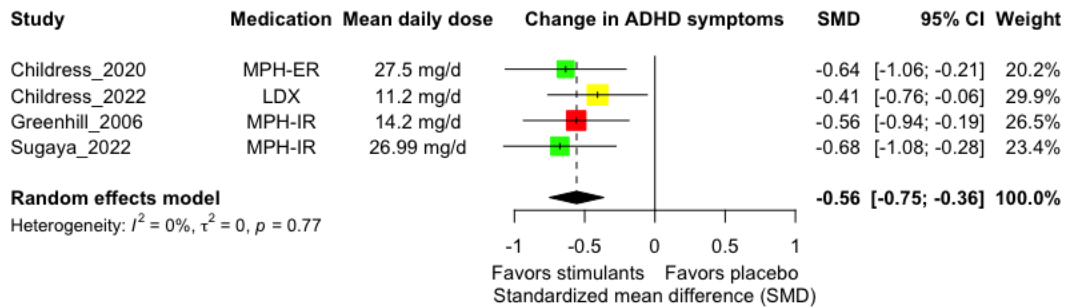
D.2.3 Exclusão de estudos que exigiram psicoterapia prévia antes da randomização



Fonte Sugaya et al., (38)

Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

D.2.4 Exclusão de estudos cruzados



Fonte Sugaya et al., (38)

Abreviações: LDX = dimesilato de lisdexanfetamina; MPH-MR = metilfenidato de liberação prolongada; MPH-IR = metilfenidato de liberação imediata.

APÊNDICE E – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 7

E.1 Termos de busca adotados em cada base de dados

E.1.1 BIOSIS Preview

TOPIC: (adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*) AND **TOPIC:** (Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyantabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR. Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera) AND **TOPIC:** (RCT OR ((clinical OR control*) NEAR/10 trial*) OR crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR (random* NEAR/1 (allocat* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR "control group") Indexes=BIOSIS Previews Timespan=All years

E.1.2 EMBASE

1. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or (adhd or hkd or addh or hyperkine* or "attentiondeficit*" or hyper-activ* or hyperactiv* or overactive or inattentive or impulsiv*).ti,ab.
2. exp Amphetamines/ or exp Bupropion/ or exp Clonidine/ or exp Methylphenidate/ or exp Dexmethylphenidate/ or exp Guanfacine/ or (Adderall or Amphetamine or Desoxyn* or Phenopromin or Amfetamine or Phenamine or Centramina or

Fenamine or Levoamphetamine or Dexamphetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dextroamphetamine or DextroStat or Oxydess or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methamphetamine or Chloroamphetamine or Metamphetamine or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Ecstasy or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion or Amfebutamone or Zyntabac or Quomen or Wellbutrin or Zyban or Catapres* or Clonidine or Klofenil or Clofenil or Chlophazolin or Gemiton or Hemiton or Isoglaucon or Klofelin or Clopheline or Clofelin or Dixarit or Concerta or Daytrana or Methylphenidate or Equasym or Methylin or Tsentedrin or Centedrin or Phenidylate or Ritalin* or Duraclon or Elvanse or Focalin or Dexmethylphenidate or Guanfacine or Estulic or Tenex or Kapvay or Lisdexamfetamine or Vyvanse or Medikinet or Metadate or Modafinil or Nexiclon or Quillivant or Strattera).ti,ab.

3. (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or (cross over\$) or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).mp. or crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/

4. limit 3 to human

5. 1 and 2 and 4.

E.1.3 ERIC

((SU.EXACT.EXPLODE("Attention Deficit Disorders") OR ti(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR 201llocate201201e* OR overactive OR inattentive OR 201llocate201*) OR ab(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR 201llocate201201e* OR overactive OR inattentive OR 201llocate201*)) AND (ti(Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamphetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton

OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera) OR ab(Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clufenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera))) AND (ti(RCT OR ((clinical OR control*) NEAR/10 trial*) OR crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR (random* NEAR/1 (202llocate* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR "control group") OR ab(RCT OR ((clinical OR control*) NEAR/10 trial*) OR crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR (random* NEAR/1 (allocate* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR "control group"))

E.1.4. International Clinical Trial Registry Platform (WHO ICTRP)

(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*) in Condition Field AND (Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine

OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamfetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucon OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera) in Intervention Field

E.1.5 MEDLINE

1. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or (adhd or hkd or addh or hyperkine* or "attention deficit*" or hyper-activ* or hyperactiv* or overactive or inattentive or impulsiv*).ti,ab.
2. exp Amphetamines/ or exp Bupropion/ or exp Clonidine/ or exp Methylphenidate/ or exp Dexmethylphenidate/ or exp Guanfacine/ or (Adderall or Amphetamine or Desoxyn* or Phenopromin or Amfetamine or Phenamine or Centramina or Fenamine or Levoamphetamine or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dextroamphetamine or DextroStat or Oxydess or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methamphetamine or Chloroamphetamine or Metamfetamine or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Ecstasy or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion or Amfebutamone or Zyntabac or Quomen or Wellbutrin or Zyban or Catapres* or Clonidine or Klofenil or Clofenil or Chlophazolin or Gemiton or Hemiton or Isoglaucon or Klofelin or Clopheline or Clofelin or Dixarit or Concerta or Daytrana or Methylphenidate or Equasym or Methylin or Tsentedrin or Centedrin or Phenidylate or Ritalin* or Duraclon or Elvanse or Focalin or Dexmethylphenidate or Guanfacine or Estulic or Tenex or Kapvay or Lisdexamfetamine or Vyvanse or Medikinet or Metadate or Modafinil or Nexiclon or Quillivant or Strattera).ti,ab.
3. (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or random\$.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or trial.ab. or groups.ab.
4. exp animals/ not humans.sh.

5. 3 not 4

6. 1 and 2 and 5

E.1.6 ProQuest Dissertations & Theses: UK & Ireland and ProQuest Dissertations & Theses A&I

((ti(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*) OR ab(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*)) AND (ti(Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera) OR ab(Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR

Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR
 Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR
 Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR
 Nexiclon OR Quillivant OR Strattera))) AND (ti(RCT OR ((clinical OR control*)
 NEAR/10 trial*) OR crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR
 (random* NEAR/1 (allocat* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR
 "control group") OR ab(RCT OR ((clinical OR control*) NEAR/10 trial*) OR
 crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR (random* NEAR/1
 (allocat* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR "control group"))

E.1.7 PsycINFO

1. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or (adhd or hkd or addh or hyperkine* or "attentiondeficit*" or hyper-activ* or hyperactiv* or overactive or inattentive or impulsiv*).ti,ab.
2. exp Bupropion/ or exp Clonidine/ or exp Methylphenidate/ or (Adderall or Amphetamine or Desoxyn* or Phenopromin or Amfetamine or Phenamine or Centramina or Fenamine or Levoamphetamine or Dexamfetamine or Dexamphetamine or Dexedrine or Dextroamphetamine or DextroStat or Oxydess or Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methamphetamine or Chloroamphetamine or Metamphetamine or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or Ecstasy or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion or Amfebutamone or Zyntabac or Quomen or Wellbutrin or Zyban or Catapres* or Clonidine or Klofenil or Clofenil or Chlophazolin or Gemiton or Hemiton or Isoglaucan or Klofelin or Clopheline or Clofelin or Dixarit or Concerta or Daytrana or Methylphenidate or Equasym or Methylin or Tsentedrinor Centedrin or Phenidylate or Ritalin* or Duraclon or Elvanse or Focalin or Dexmethylphenidate or Guanfacine or Estulic or Tenex or Kapvay or Lisdexamfetamine or Vyvanse or Medikinet or Metadate or Modafinil or Nexiclon or Quillivant or Strattera).ti,ab.
3. (double-blind or random* assigned or control).tw.
4. and/1-3
5. limit 4 to human

E.1.8 PubMed

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR adhd[tiab] OR hkd[tiab] OR addh[tiab] OR hyperkine*[tiab] OR "attention deficit"[tiab] OR hyper-activ*[tiab] OR hyperactiv*[tiab] OR overactive[tiab] OR inattentive[tiab] OR impulsiv*[tiab]) AND ("Amphetamines"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Dexmethylphenidate"[Mesh] OR "Guanfacine"[Mesh] OR Adderall[tiab] OR Amphetamine[tiab] OR Desoxyn*[tiab] OR Phenopromin[tiab] OR Amfetamine[tiab] OR Phenamine[tiab] OR Centramina[tiab] OR Fenamine[tiab] OR Levoamphetamine[tiab] OR Dexamfetamine[tiab] OR Dexamphetamine[tiab] OR Dexedrine[tiab] OR Dextroamphetamine[tiab] OR DextroStat[tiab] OR Oxydess[tiab] OR Methylamphetamine[tiab] OR Methylenedioxyamphetamine[tiab] OR Methamphetamine[tiab] OR Chloroamphetamine[tiab] OR Metamphetamine[tiab] OR Deoxyephedrine[tiab] OR Desoxyephedrine[tiab] OR Ecstasy[tiab] OR Atomoxetine[tiab] OR Biphentin[tiab] OR Bupropion[tiab] OR Amfebutamone[tiab] OR Zyntabac[tiab] OR Quomen[tiab] OR Wellbutrin[tiab] OR Zyban[tiab] OR Catapres*[tiab] OR Clonidine[tiab] OR Klofenil[tiab] OR Clofenil[tiab] OR Chlophazolin[tiab] OR Gemiton[tiab] OR Hemiton[tiab] OR Isoglaucan[tiab] OR Klofelin[tiab] OR Clopheline[tiab] OR Clofelin[tiab] OR Dixarit[tiab] OR Concerta[tiab] OR Daytrana[tiab] OR Methylphenidate[tiab] OR Equasym[tiab] OR Methylin[tiab] OR Tsentedrin[tiab] OR Centedrin[tiab] OR Phenidylate[tiab] OR Ritalin*[tiab] OR Duraclon[tiab] OR Elvanse[tiab] OR Focalin[tiab] OR Dexmethylphenidate[tiab] OR Guanfacine[tiab] OR Estulic[tiab] OR Tenex[tiab] OR Kapvay[tiab] OR Lisdexamfetamine[tiab] OR Vyvanse[tiab] OR Medikinet[tiab] OR Metadate[tiab] OR Modafinil[tiab] OR Nexiclon[tiab] OR Quillivant[tiab] OR Strattera[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

E.1.9 SINGLE

(adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyper-activ* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*) AND (Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR

Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR
 Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR
 Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR
 Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR
 Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin
 OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyntabac OR Quomen OR Wellbutrin OR
 Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR
 Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR
 Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin
 OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse
 OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR
 Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR
 Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera)

E.1.10 The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees

#2 (adhd or hkd or addh or hyperkine* or "attention deficit*" or hyper-activ* or
 hyperactiv* or overactive or inattentive or impulsiv*):ti,ab

#3 MeSH descriptor: [Amphetamines] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Dexmethylphenidate] explode all trees

#8 MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees

#9 (Adderall or Amphetamine or Desoxyn* or Phenopromin or Amfetamine or
 Phenamine or Centramina or Fenamine or Levoamphetamine or Dexamfetamine or
 Dexamphetamine or Dexedrine or Dextroamphetamine or DextroStat or Oxydess or
 Methylamphetamine or Methylenedioxyamphetamine or Methamphetamine or
 Chloroamphetamine or Metamphetamine or Deoxyephedrine or Desoxyephedrine or
 Ecstasy or Atomoxetine or Biphentin or Bupropion or Amfebutamone or Zyntabac
 or Quomen or Wellbutrin or Zyban or Catapres* or Clonidine or Klofenil or Clofenil
 or Chlophazolin or Gemiton or Hemiton or Isoglaucan or Klofelin or Clopheline or
 Clofelin or Dixarit or Concerta or Daytrana or Methylphenidate or Equasym or

Methylin or Tsentedrin or Centedrin or Phenidylate or Ritalin* or Duraclon or Elvanse or Focalin or Dexmethylphenidate or Guanfacine or Estulic or Tenex or Kapvay or Lisdexamfetamine or Vyvanse or Medikinet or Metadate or Modafinil or Nexiclon or Quillivant or Strattera):ti,ab

#10 #1 or #2

#11 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

#12 #10 and #11

E.1.11 Web of Science

TOPIC: (adhd OR hkd OR addh OR hyperkine* OR "attention deficit*" OR hyperactiv* OR hyperactiv* OR overactive OR inattentive OR impulsiv*) AND **TOPIC:** (Adderall OR Amphetamine OR Desoxyn* OR Phenopromin OR Amfetamine OR Phenamine OR Centramina OR Fenamine OR Levoamphetamine OR Dexamfetamine OR Dexamphetamine OR Dexedrine OR Dextroamphetamine OR DextroStat OR Oxydess OR Methylamphetamine OR Methylenedioxyamphetamine OR Methamphetamine OR Chloroamphetamine OR Metamphetamine OR Deoxyephedrine OR Desoxyephedrine OR Ecstasy OR Atomoxetine OR Biphentin OR Bupropion OR Amfebutamone OR Zyantabac OR Quomen OR Wellbutrin OR Zyban OR Catapres* OR Clonidine OR Klofenil OR Clofenil OR Chlophazolin OR Gemiton OR Hemiton OR Isoglaucan OR Klofelin OR Clopheline OR Clofelin OR Dixarit OR Concerta OR Daytrana OR Methylphenidate OR Equasym OR Methylin OR Tsentedrin OR Centedrin OR Phenidylate OR Ritalin* OR Duraclon OR Elvanse OR Focalin OR Dexmethylphenidate OR Guanfacine OR Estulic OR Tenex OR Kapvay OR Lisdexamfetamine OR Vyvanse OR Medikinet OR Metadate OR Modafinil OR Nexiclon OR Quillivant OR Strattera) AND **TOPIC:** (RCT OR ((clinical OR control*) NEAR/10 trial*) OR crossover OR "cross over" OR cross-over OR randomi* OR (random*NEAR/1 (allocat* OR assign* OR select*)) OR blind* OR placebo OR "control group") Indexes=SCI- EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years

E.2 Valores de critérios para determinar melhor modelo de dose-resposta

Metilfenidato doses fixas									
	Eficácia			Tolerabilidade			Aceitabilidade		
	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC
Linear	0.59	114.24	118.98	0.76	78.96	80.38	-0.04	86.02	88.30
Quadrático	0.78	53.13	64.91	0.76	97.58	100.78	-0.07	106.53	111.98
<i>Spline</i>	0.75	44.85	56.63	0.75	89.06	92.25	-0.07	97.57	103.02
Metilfenidato doses flexíveis									
	Eficácia			Tolerabilidade			Aceitabilidade		
	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC
Linear	0.94	13.58	15.13	-0.06	72.72	73.99	0.65	47.96	49.51
Quadrático	0.96	30.95	34.49	-0.11	90.81	93.64	0.72	64.21	67.75
<i>Spline</i>	0.96	22.72	26.26	-0.10	82.48	85.30	0.72	56.29	59.83
Anfetaminas doses fixas									
	Eficácia			Tolerabilidade			Aceitabilidade		
	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC
Linear	0.72	64.50	66.77	0.47	63.43	65.10	-0.05	37.38	39.05
Quadrático	0.89	28.81	34.26	0.44	81.15	85.01	-0.03	55.72	59.58
<i>Spline</i>	0.89	19.98	25.44	0.44	73.49	77.36	-0.06	48.55	52.41
Anfetaminas doses flexíveis									
	Eficácia			Tolerabilidade			Aceitabilidade		
	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC	R ²	AIC	BIC
Linear	0.97	12.29	10.48	0.56	20.76	18.96	0.72	16.21	14.41
Quadrático	0.98	27.97	21.44	0.78	34.32	27.79	0.92	29.24	22.70
<i>Spline</i>	0.98	20.23	13.69	0.78	26.61	20.07	0.92	21.53	15.00

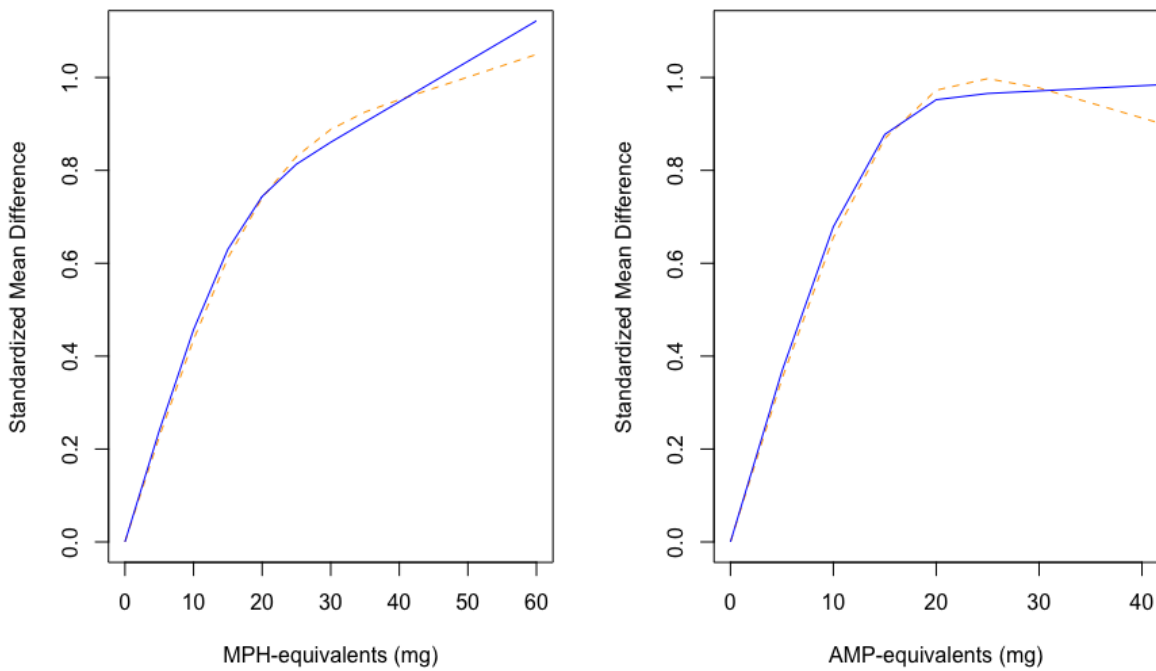
Fonte Farhat et al., (41)

AIC = Critério de informação de Akaike; BIC = Critério de Informação Bayesiano; NS = não significante.

Negrito indica o modelo escolhido

E.3 Análises de sensibilidade

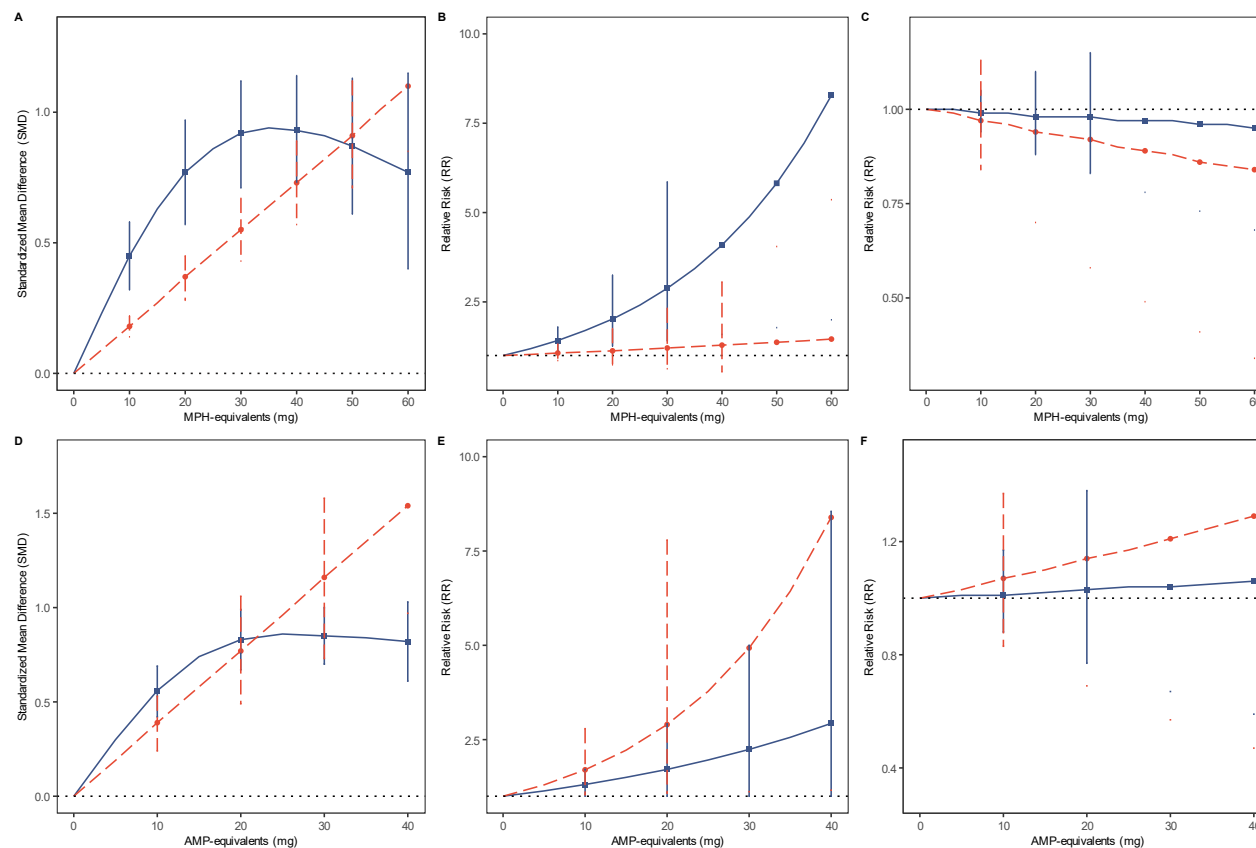
E.3.1 Nós nos percentis 25°, 50° e 75°



Fonte Farhat et al., (41)

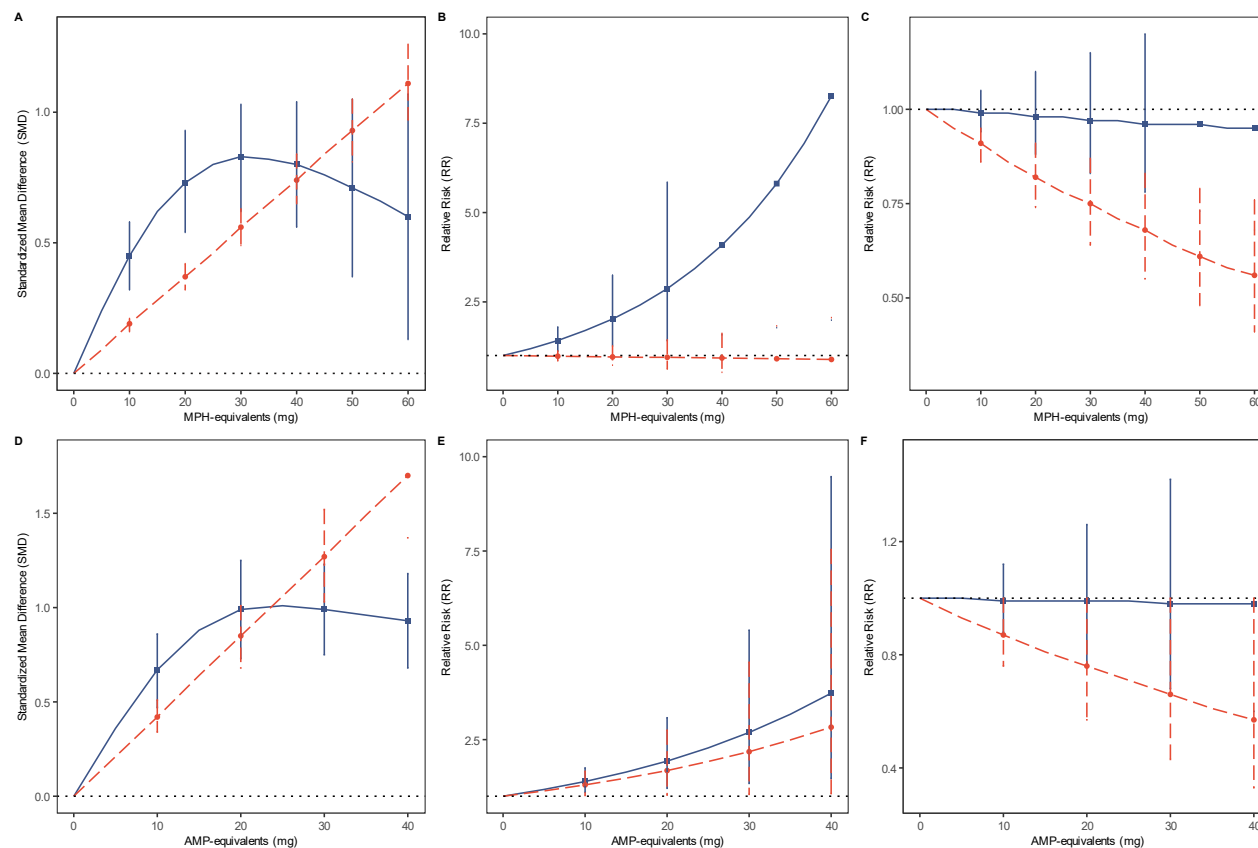
A curva com os nós nos percentis 10, 50 e 90 está representada em laranja (pontilhado) e a curva com nós nos percentis 25, 50 e 75 está representada em azul (sólido) para metilfenidato (painel na esquerda) e anfetaminas (painel na direita).

E.3.2 Apenas estudos com baixo risco de viés



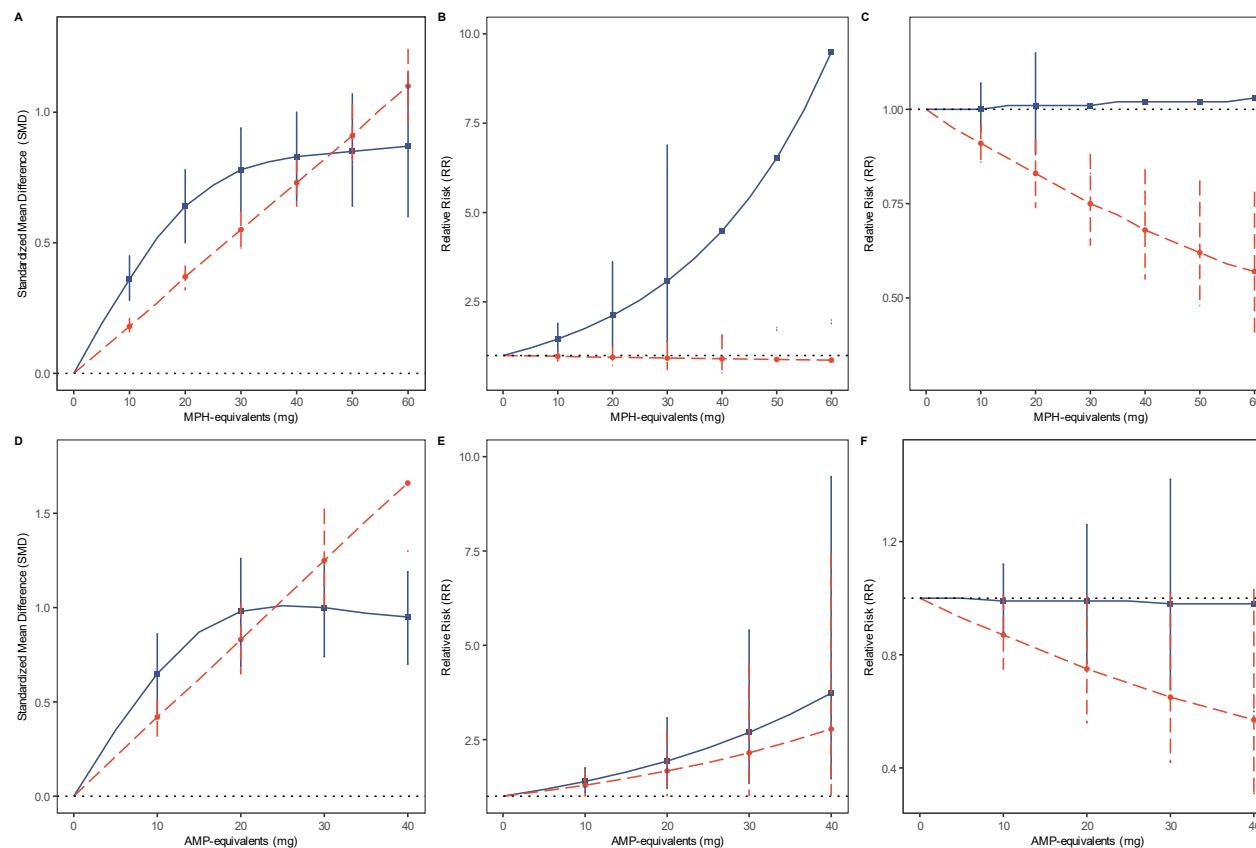
Fonte Farhat et al., (41). Eficácia (painéis A e D, esquerda), tolerabilidade (painéis B e E, meio) e aceitabilidade (painéis C e F, direita) para metilfenidato (painéis A-C) e anfetaminas (painéis D-F). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão

E.3.3 Apenas estudos com braços paralelos



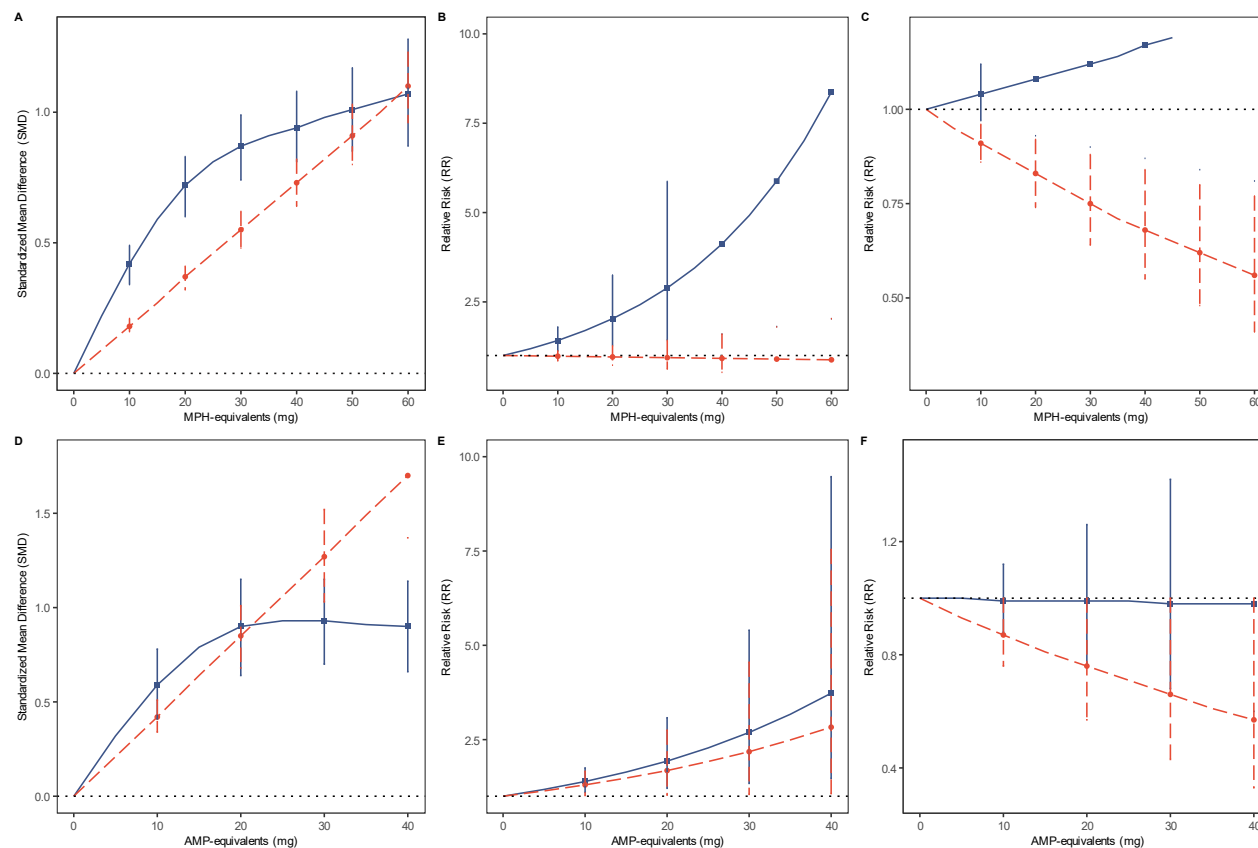
Fonte Farhat et al., (41). Eficácia (painéis A e D, esquerda), tolerabilidade (painéis B e E, meio) e aceitabilidade (painéis C e F, direita) para metilfenidato (painéis A-C) e anfetaminas (painéis D-F). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão

E.3.4 Apenas estudos com doses determinadas em mg/d



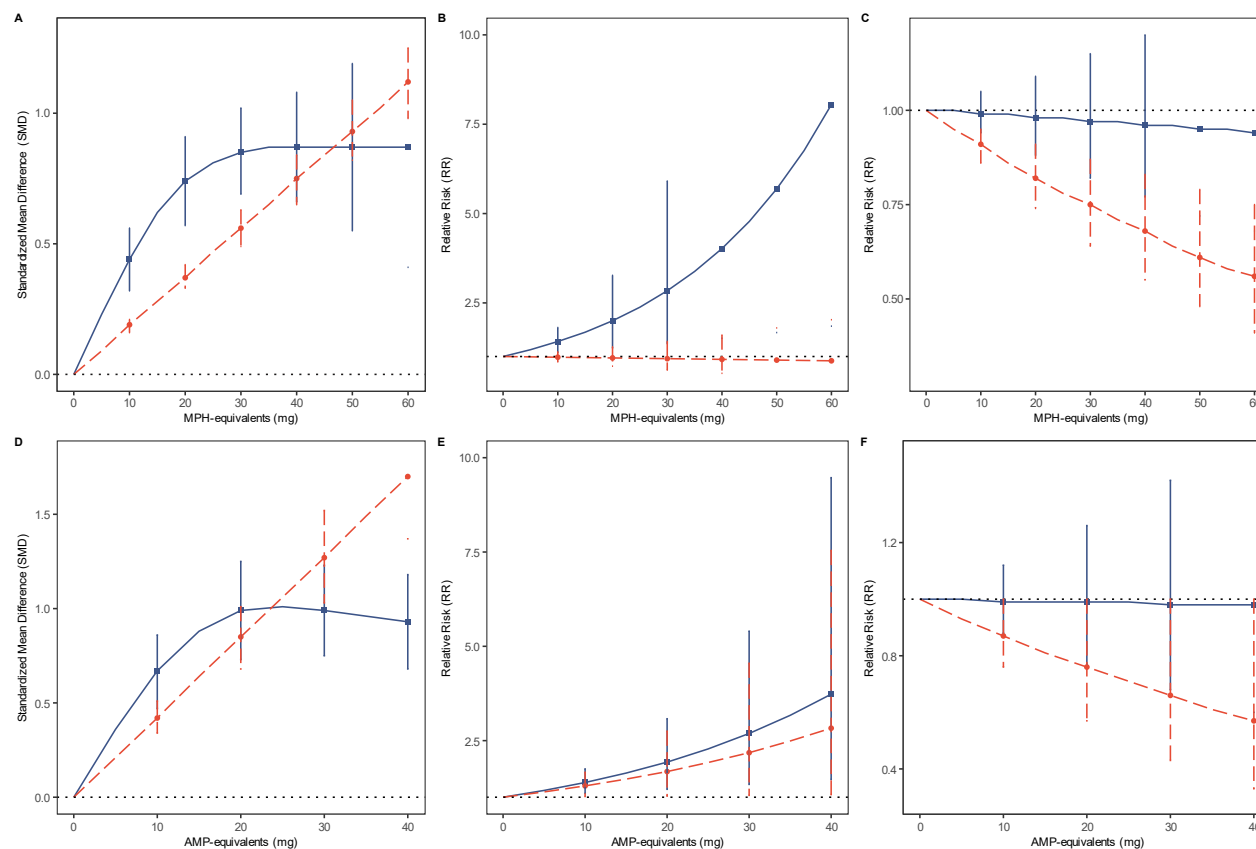
Fonte Farhat et al., (41). Eficácia (painéis A e D, esquerda), tolerabilidade (painéis B e E, meio) e aceitabilidade (painéis C e F, direita) para metilfenidato (painéis A-C) e anfetaminas (painéis D-F). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão

E.3.5 Apenas estudos sem psicoterapia concomitante



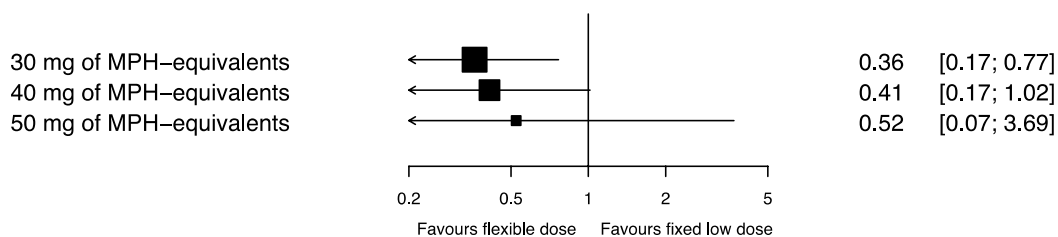
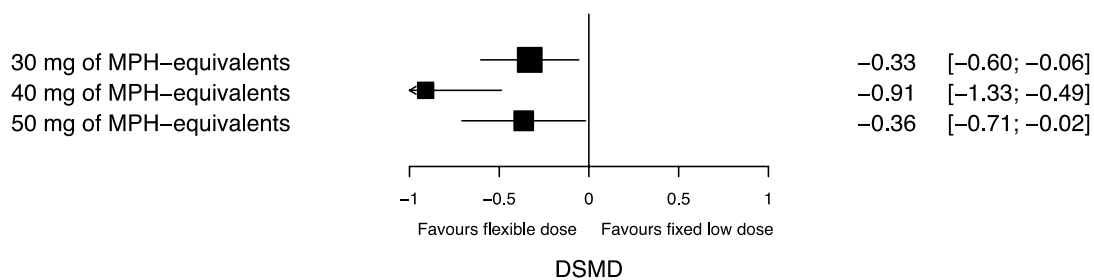
Fonte Farhat et al., (41). Eficácia (painéis A e D, esquerda), tolerabilidade (painéis B e E, meio) e aceitabilidade (painéis C e F, direita) para metilfenidato (painéis A-C) e anfetaminas (painéis D-F). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão.

E.3.6 Apenas estudos com mais de duas semanas de duração



Fonte Farhat et al., (41). Eficácia (painéis A e D, esquerda), tolerabilidade (painéis B e E, meio) e aceitabilidade (painéis C e F, direita) para metilfenidato (painéis A-C) e anfetaminas (painéis D-F). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de médias padronizadas; para tolerabilidade e aceitabilidade, risco relativo. As curvas de estudos de dose-fixas estão representadas em azul (linha contínua). As curvas de estudos de doses flexíveis estão representadas em vermelho (linha pontilhada). Os pontos nas curvas representam tamanhos de efeitos a cada 10 mg/d considerando limite máximo licenciado pelo FDA para cloridrato de metilfenidato e sais mistos de anfetaminas, ambos de liberação imediata. As barras verticais em cada ponto representam intervalos de confiança 95%. As setas nos eixos verticais indicam o sentido do benefício clínico, ou seja, maiores reduções nos sintomas de TDAH, menor risco de descontinuação devido a evento adverso ou por qualquer razão.

E.3.7 Ajustes das análises de evidência indireta para possíveis confundidores com diferenças significativas na distribuição entre estudos de doses flexíveis e estudos de doses fixas.



Fonte Farhat et al., (41)

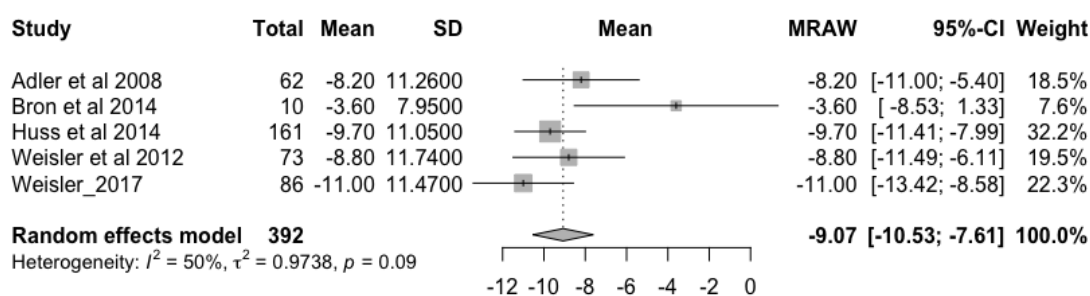
Eficácia (painel superior) e aceitabilidade (painel inferior). Para eficácia, tamanhos de efeito são diferença de diferença de médias padronizadas [IC 95%]; para aceitabilidade, tamanhos de efeito são razão de chances [IC 95%]. Tamanhos de efeito à esquerda favorecem doses flexíveis.

APÊNDICE F – MATERIAL SUPLEMENTAR REFERENTE AO CAPÍTULO 8

F.1 Conversão de tamanhos de efeitos

F.1.1 Diferença de média padronizada

Nós convertemos diferenças de média padronizadas (DMP) em valores absolutos na escala ADHD-RS seguindo a seguinte fórmula: $ADHD-RS = DMP * SD_{ADHD-RS} + ADHD-RS_{PLA}$. Para estimar o valor de $ADHD-RS_{PLA}$ nós realizamos uma meta-análise de médias com dados do grupo placebo (considerando os estudos incluídos na meta-análise de dose-resposta). Nós encontramos uma média de 9.07;



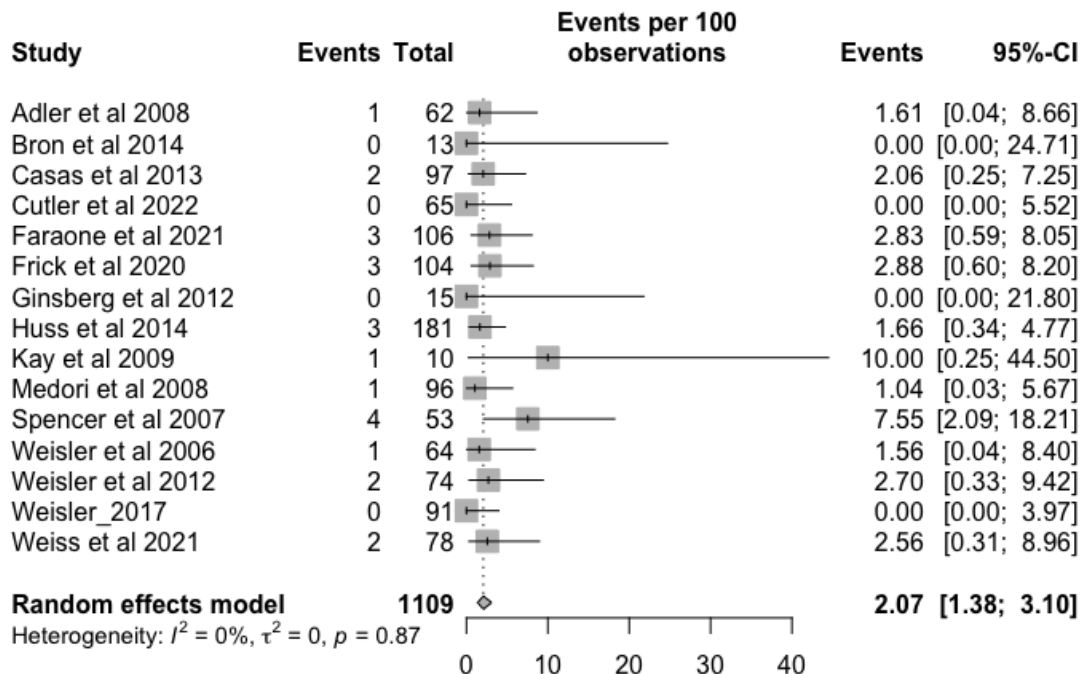
Fonte Farhat et al., (39)

Para estimar o $SD_{ADHD-RS}$ nós calculamos a média ponderada de desvio padrão da ADHD-RS considerando todos os braços de tratamento (estimulantes, placebo) considerando os estudos incluídos na meta-análise de dose-resposta. Nós pesamos valores pelo número de participantes incluídos no ensaio clínico. A média ponderada foi 11.50 (mediana 11.36, IQR [11.16, 11.82])

F.1.2 Razão de chances

Nós convertemos razão de chances (RC) para risco relativo (RR) através da fórmula $RR = \frac{RC}{(1-CER*(1-RC))}$ onde CER corresponde à taxa do evento no grupo controle. Nós calculamos CER através de meta-análise de proporções com dados do

grupo placebo (considerando os estudos incluídos na meta-análise de dose-resposta). Nós encontramos CER de 2.07% para tolerabilidade



Fonte Farhat et al., (39)

Em seguida, para calcular o número necessário para dano (NNH), nós inicialmente calculamos a taxa do evento no grupo experimental (EER) com base no RR e, em seguida, calculamos o aumento absoluto no risco (ARI) = EER – CER. O cálculo do NNH foi realizado em seguida $NNH = 1/ARI$

F.2 Avaliação de transitividade

Para modificadores de efeito contínuos, nós conduzimos regressão linear ponderada (pelo tamanho da amostra da comparação) para investigar a significância estatística de possíveis diferenças entre as comparações. Para modificadores de efeito dicotômicos, realizamos o teste χ^2 ou exato de Fischer (no caso de frequências celulares zero) para investigar a significância estatística das diferenças potenciais entre as comparações

F.2.1 Metilfenidato

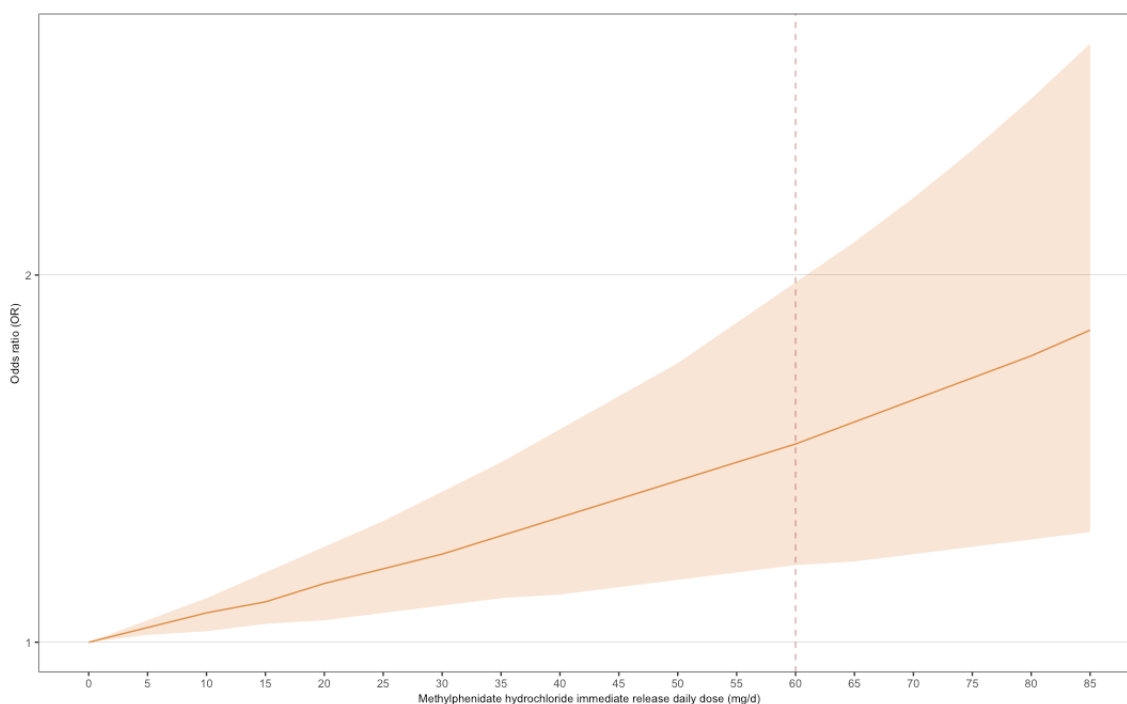
Comparações avaliando doses de estimulantes além da faixa recomendada pelo FDA em relação ao placebo foram realizadas em anos anteriores ($\beta = 4.47$, $p = 0.05$; mediana [IQR] 2004.5 [2003.25, 2007.5] versus 2012 [2011, 2013]) e foram menores ($\beta = 252.20$, $p = 0.004$; média [DP] 142.80 [109.35] versus 420.50 [174.66]) em relação às comparações que avaliam doses de estimulantes dentro da faixa recomendada pela FDA em relação ao placebo. Essas comparações também determinaram doses com base no peso (mg/kg) em uma proporção maior do que as outras (50% versus 0, $p = 0.002$).

F.2.2 Anfetaminas

Para anfetaminas, não encontramos diferenças significativas na distribuição de moderadores de efeito entre as comparações.

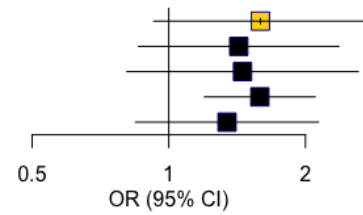
F.3 Análises de dose-resposta aceitabilidade

F.3.1 Metilfenidato



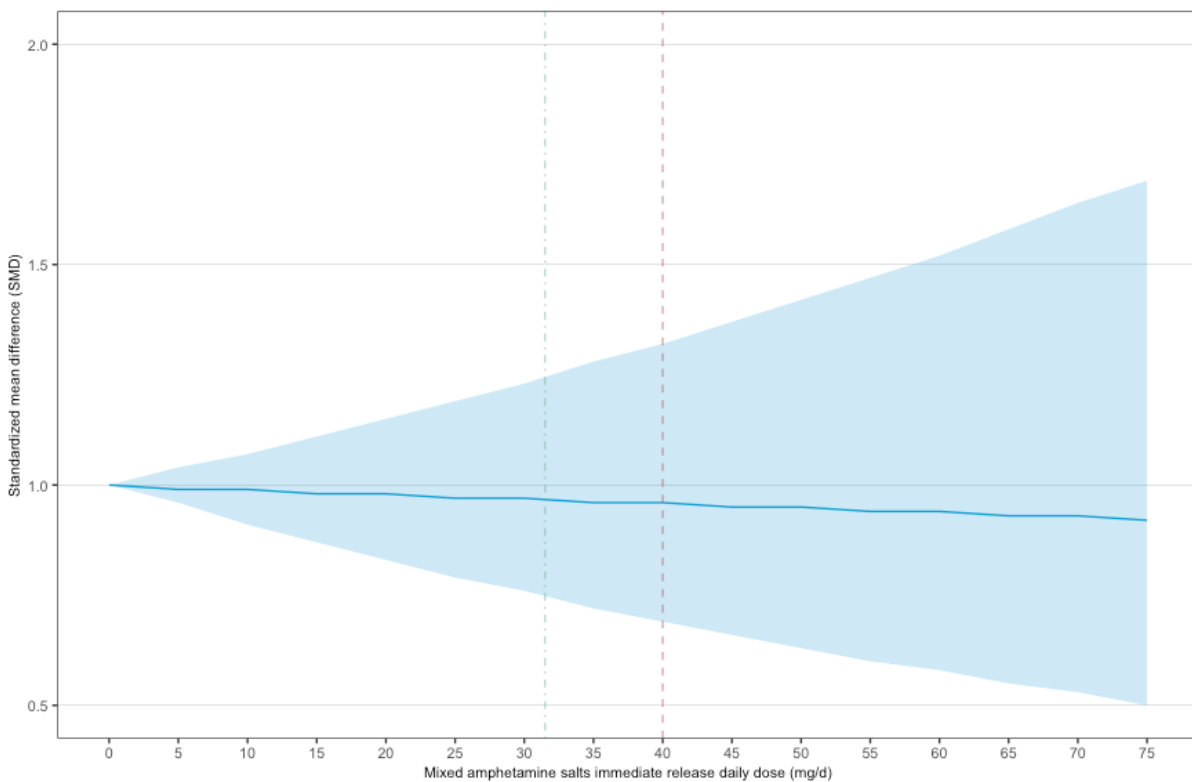
Fonte Farhat et al., (39)

Source	OR (95% CI)
Main analysis	1.59 [0.93; 2.73]
Categorizing arms based on equivalent doses	1.43 [0.86; 2.37]
Categorizing flexible-dose arms based on mean dose	1.45 [0.81; 2.61]
Mantel-Haenszel fixed-effects	1.59 [1.20; 2.10]
Only flexible-dose (beyond FDA) versus fixed-dose (within FDA)	1.34 [0.84; 2.14]



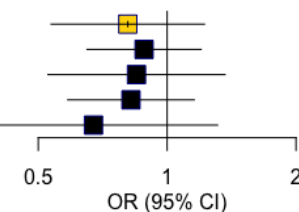
Fonte Farhat et al., (39)

F.3.2 Anfetaminas



Fonte Farhat et al., (39)

Source	OR (95% CI)
Main analysis	0.81 [0.54; 1.22]
Categorizing arms based on equivalent doses	0.88 [0.65; 1.20]
Categorizing flexible-dose arms based on mean dose	0.85 [0.53; 1.37]
Mantel-Haenszel fixed-effects	0.82 [0.59; 1.16]
Only flexible-dose (beyond FDA) versus fixed-dose (within FDA)	0.67 [0.35; 1.31]



Fonte Farhat et al., (39)

F.4 Valores de incoerência

F.4.1 Global

	Incoerência local	Número de loops com inconsistência	Presença de inconsistência
Metilfenidato			
Eficácia	Q = 0.26, P = .88	0	Sem evidência
Tolerabilidade	Q = 0.48, P = .79	0	Sem evidência
Anfetaminas			
Eficácia	Q = 0.58, P = .75	0	Sem evidência
Tolerabilidade	Q = 1.04, P = .59	0	Sem evidência

Fonte Farhat et al., (39)

F.4.2 Local

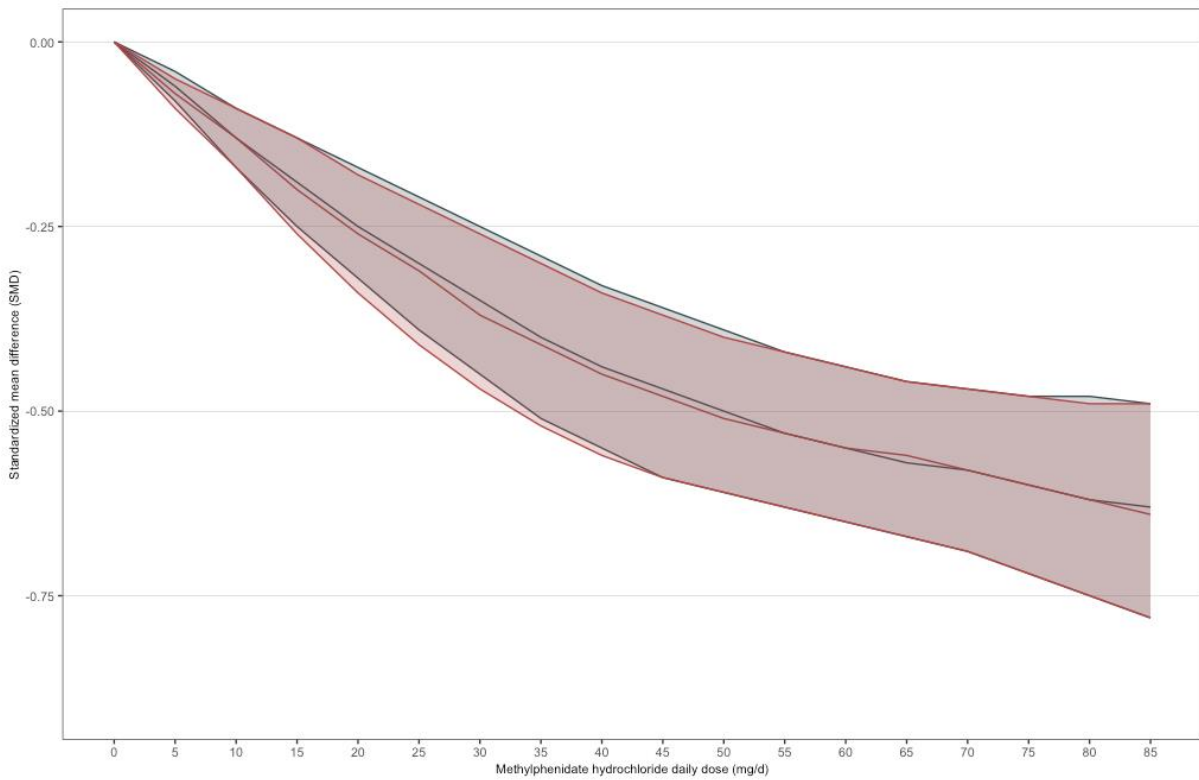
	Eficácia			Tolerabilidade		
	Diferença	z	p	Razão	z	p
Metilfenidato						
Acima FDA -- Placebo	0.09	0.25	.80	1.11	0.18	0.86
Acima FDA -- Dentro FDA	0	0.03	.98	1.27	0.42	0.67
Placebo – Dentro FDA	-0.09	-0.26	.80	0.73	-0.48	0.63
Anfetaminas						
Acima FDA -- Placebo	-0.24	-1.17	0.24	1.22	0.25	.80
Acima FDA -- Dentro FDA	0.08	0.47	0.64	1.46	0.48	.63
Placebo – Dentro FDA	0	0	0.99	0.53	-0.84	.40

Fonte Farhat et al., (39)

F.5 Análises de sensibilidade

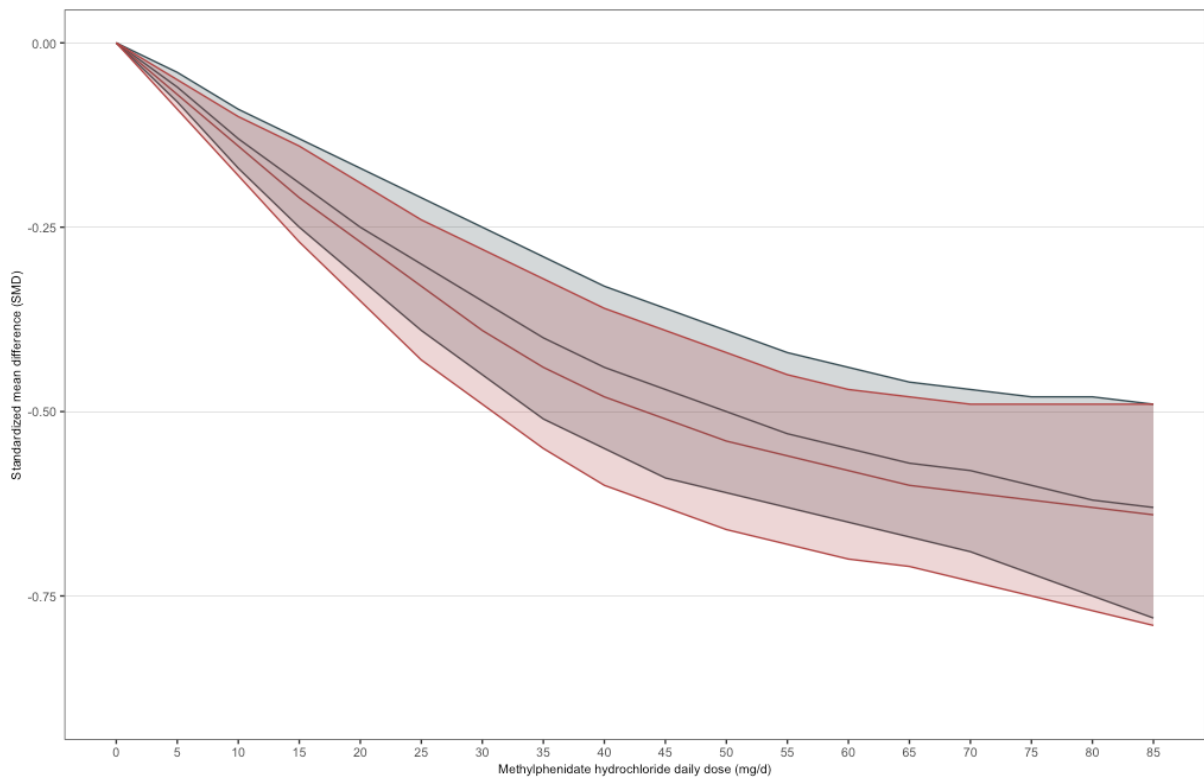
F.5.1 Metilfenidato

F.5.1.1 Nós nos percentis 25º, 50º e 75º



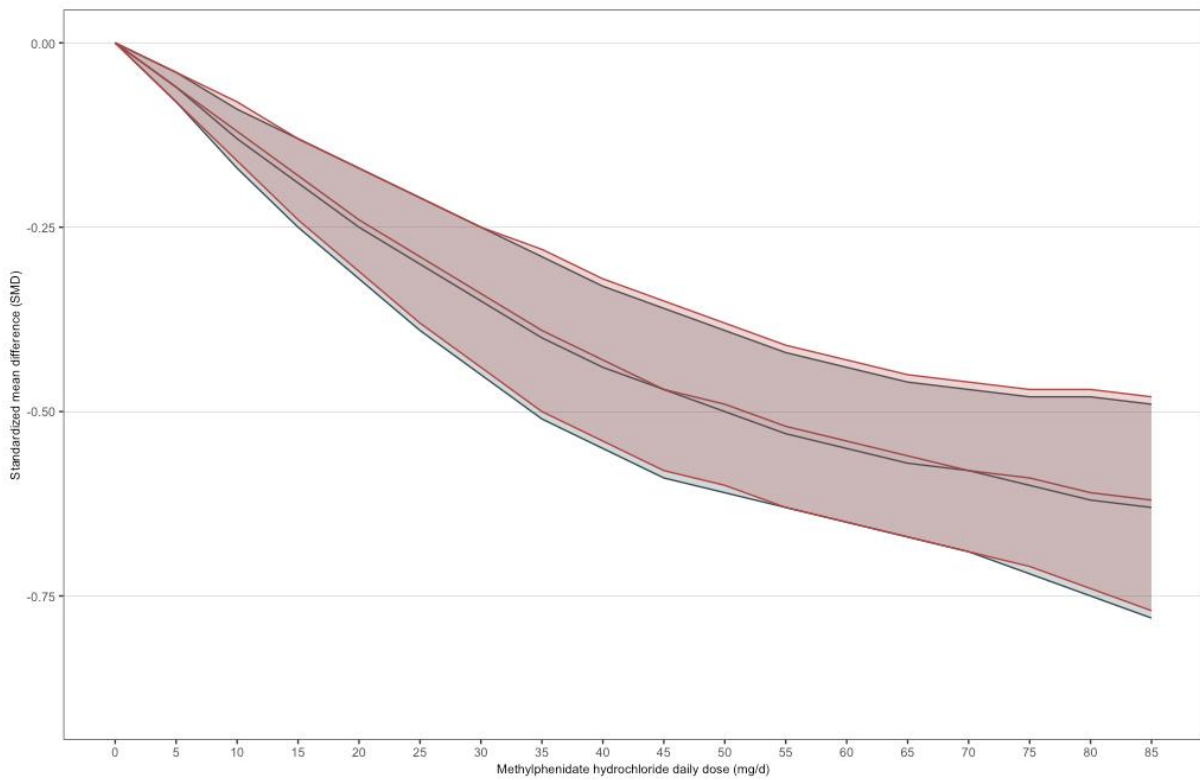
Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.

F.5.1.2 Apenas estudos de baixo ou algum risco de viés



Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.

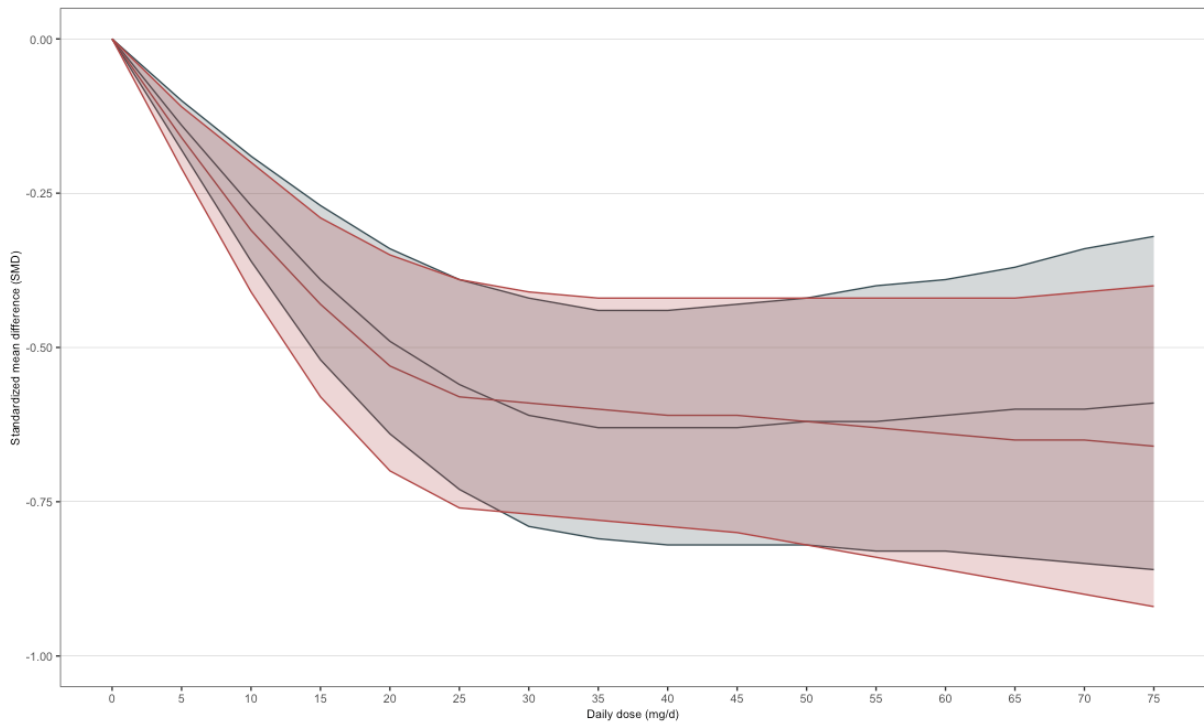
F.5.1.3 Sem estudos cruzados



Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.

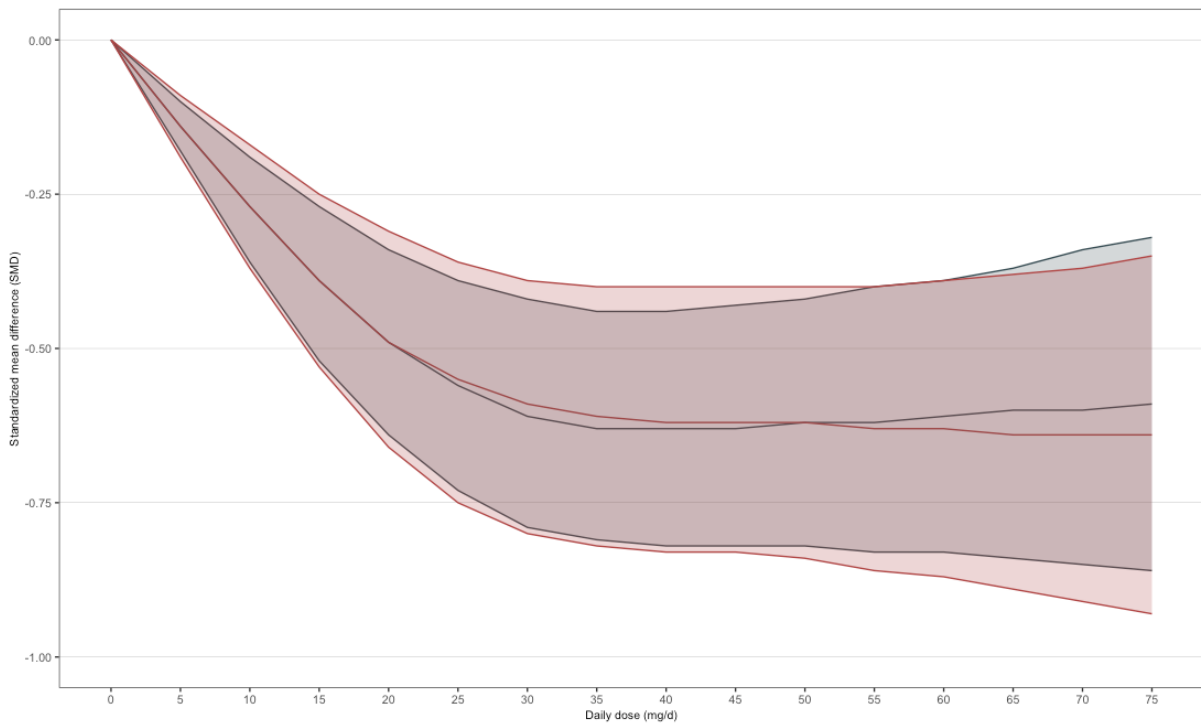
F.5.2 Anfetaminas

F.5.2.1 Nós nos percentis 25º, 50º e 75º



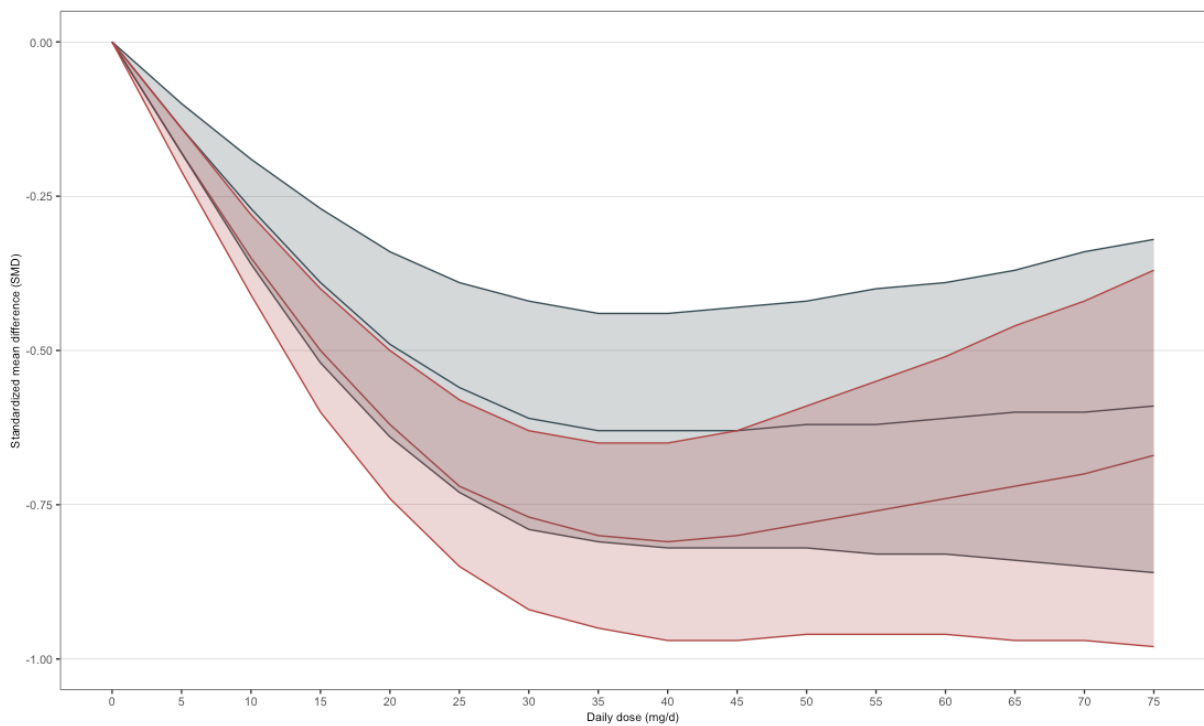
Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.

F.5.2.2 Apenas estudos de baixo ou algum risco de viés



Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.

F.5.2.3 Sem estudos cruzados



Fonte Farhat et al., (39) As curvas das análises principal e sensibilidade estão em cinza e vermelho, respectivamente.