




**FARMACOTERAPIA DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (2015-2025)**

**PHARMACOTHERAPY OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (2015-2025)**

**FARMACOTERAPIA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN ADULTOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (2015-2025)**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n60-025>

Data de submissão: 12/04/2026

Data de publicação: 12/05/2026

**Bernardo Tolentino Costa**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia

E-mail: [bernardo.t.costa@gmail.com](mailto:bernardo.t.costa@gmail.com)

**Ana Laura Almeida Rodovalho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC - Goiás)

E-mail: [analararodovalho03@gmail.com](mailto:analararodovalho03@gmail.com)

**Fabio Kendy Nishino**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia

E-mail: [fabioo.kn@gmail.com](mailto:fabioo.kn@gmail.com)

**Bruno Santos De Oliveira**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia

E-mail: [brunosantosbm@outlook.com](mailto:brunosantosbm@outlook.com)

**Rafael da Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde

E-mail: [rafaeldasilvapdor@gmail.com](mailto:rafaeldasilvapdor@gmail.com)

**Cauã Cabral Magno da Fonseca**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia

E-mail: [cauamagno2003@outlook.com](mailto:cauamagno2003@outlook.com)



**Paulo Ricardo Rocha de Araujo**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia  
E-mail: ricpaulo1012@gmail.com

**Lis Melo de Lima**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Luziânia  
E-mail: lislimamelo@gmail.com

**Luiz Gustavo Barbosa Fantin**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis (UFR)  
E-mail: luizb.fantin@gmail.com

**Amanda Souza dos Santos**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde  
E-mail: Amandasouza700000@gmail.com

**André Mateus Marques**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia  
E-mail: andre.mts.marqs@gmail.com

**Erick Silva Cardoso**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia  
E-mail: erickrsc19@gmail.com

**Giovanna Menezes Lima**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia  
E-mail: Giovanname.lima@gmail.com

---

**RESUMO**

Introdução: O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) afeta aproximadamente 2,5% da população adulta globalmente. Múltiplos agentes farmacológicos estão disponíveis, porém dados comparativos de eficácia e segurança permanecem limitados. Objetivo: Revisar sistematicamente e realizar metanálise da eficácia, segurança e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos para TDAH em adultos utilizando ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados entre 2015 e 2025. Métodos: Buscas sistemáticas foram conduzidas em PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Library para ECR duplo-cegos, controlados por placebo, em adultos ( $\geq 18$  anos) com TDAH diagnosticado conforme DSM-IV, DSM-5 ou CID-10/11. Desfecho primário foi redução de sintomas medida por escalas validadas (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV). Desfechos secundários incluíram eventos adversos, taxas de descontinuação e melhora funcional. Risco de viés foi avaliado usando Cochrane RoB 2.0. Metanálise utilizou modelos de efeitos aleatórios com diferenças de médias padronizadas (DMP) e intervalos de confiança 95% (IC 95%). Heterogeneidade foi avaliada usando estatística  $I^2$ . Metodologia GRADE foi aplicada para avaliar qualidade de evidência. Resultados: Trinta e sete ECR ( $n=2.289$  adultos) foram incluídos. Metilfenidato de liberação prolongada demonstrou o maior tamanho de efeito (DMP:  $-0,92$ ; IC 95%:  $-1,08$  a  $-0,76$ ), seguido por lisdexanfetamina (DMP:  $-0,96$ ; IC 95%:  $-1,17$  a  $-0,76$ ), sais de anfetamina mista (DMP:  $-0,81$ ; IC 95%:  $-0,95$  a  $-0,67$ ) e atomoxetina (DMP:  $-0,48$ ; IC 95%:  $-0,64$  a  $-0,33$ ). Guanfacina mostrou eficácia moderada (DMP:  $-0,66$ ; IC 95%:  $-0,94$  a

–0,38). Estimulantes demonstraram aceitabilidade superior comparado a não-estimulantes. Eventos adversos foram geralmente leves e dose-dependentes. Heterogeneidade foi moderada ( $I^2$ : 30–50%). Conclusão: Medicamentos estimulantes, particularmente metilfenidato e lisdexanfetamina, representam tratamentos farmacológicos de primeira linha para TDAH em adultos, com grandes tamanhos de efeito e perfis de tolerabilidade favoráveis. Não-estimulantes oferecem alternativas para pacientes com contraindicações ou comorbidades. Qualidade de evidência varia de moderada a alta para estimulantes e baixa a moderada para não-estimulantes.

**Palavras-chave:** TDAH. Adultos. Metilfenidato. Lisdexanfetamina. Atomoxetina. Guanfacina. Metanálise. Ensaio Clínico Randomizado.

## ABSTRACT

**Background:** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) affects approximately 2.5% of the adult population globally. Multiple pharmacological agents are available, yet comparative efficacy and safety data remain limited. **Objective:** To systematically review and meta-analyze the efficacy, safety, and tolerability of pharmacological treatments for adults with ADHD using randomized controlled trials (RCTs) published between 2015 and 2025. **Methods:** Systematic searches were conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane Library for double-blind, placebo-controlled RCTs in adults ( $\geq 18$  years) with ADHD diagnosed according to DSM-IV, DSM-5, or ICD-10/11 criteria. Primary outcome was symptom reduction measured by validated scales (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV). Secondary outcomes included adverse events, discontinuation rates, and functional improvement. Risk of bias was assessed using Cochrane RoB 2.0. Meta-analysis employed random-effects models with standardized mean differences (SMD) and 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity was evaluated using  $I^2$  statistics. GRADE methodology was applied to assess evidence quality. **Results:** Thirty-seven RCTs ( $n=2,289$  adults) were included. Methylphenidate extended-release demonstrated the largest effect size (SMD:  $-0.92$ ; 95% CI:  $-1.08$  to  $-0.76$ ), followed by lisdexamfetamine (SMD:  $-0.96$ ; 95% CI:  $-1.17$  to  $-0.76$ ), mixed amphetamine salts (SMD:  $-0.81$ ; 95% CI:  $-0.95$  to  $-0.67$ ), and atomoxetine (SMD:  $-0.48$ ; 95% CI:  $-0.64$  to  $-0.33$ ). Guanfacine showed moderate efficacy (SMD:  $-0.66$ ; 95% CI:  $-0.94$  to  $-0.38$ ). Stimulants demonstrated superior acceptability compared to non-stimulants. Adverse events were generally mild and dose-dependent. Heterogeneity was moderate ( $I^2$ : 30–50%). **Conclusion:** Stimulant medications, particularly methylphenidate and lisdexamfetamine, represent first-line pharmacological treatments for adults with ADHD, with large effect sizes and favorable tolerability profiles. Non-stimulants offer alternatives for patients with contraindications or comorbidities. Evidence quality ranges from moderate to high for stimulants and low to moderate for non-stimulants.

**Keywords:** ADHD. Adults. Methylphenidate. Lisdexamfetamine. Atomoxetine. Guanfacine. Meta-Analysis. Randomized Controlled Trial.

## RESUMEN

**Introducción:** El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) afecta aproximadamente al 2,5 % de la población adulta mundial. Existen múltiples agentes farmacológicos disponibles, pero los datos comparativos de eficacia y seguridad siguen siendo limitados. **Objetivo:** Revisar sistemáticamente y realizar un metaanálisis de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos para el TDAH en adultos utilizando ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados entre 2015 y 2025. **Métodos:** Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed/MEDLINE, Embase y la Biblioteca Cochrane de ECA doble ciego, controlados con placebo en adultos ( $\geq 18$  años) con TDAH diagnosticado según DSM-IV, DSM-5 o CIE-10/11. El resultado primario fue la reducción de los síntomas medida por escalas validadas (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV). Los resultados secundarios incluyeron eventos adversos, tasas de interrupción y mejora funcional. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando Cochrane RoB 2.0. El metaanálisis empleó modelos de efectos aleatorios con diferencias de medias estandarizadas (DME) e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %). La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico  $I^2$ . Se aplicó la metodología GRADE para evaluar la



calidad de la evidencia. Resultados: Se incluyeron treinta y siete ECA (n = 2289 adultos). El metilfenidato de liberación prolongada demostró el mayor tamaño del efecto (DME: -0,92; IC del 95%: -1,08 a -0,76), seguido de la lisdexanfetamina (DME: -0,96; IC del 95%: -1,17 a -0,76), las sales mixtas de anfetamina (DME: -0,81; IC del 95%: -0,95 a -0,67) y la atomoxetina (DME: -0,48; IC del 95%: -0,64 a -0,33). La guanfacina mostró una eficacia moderada (DME: -0,66; IC del 95%: -0,94 a -0,38). Los estimulantes demostraron una aceptabilidad superior en comparación con los no estimulantes. Los eventos adversos fueron generalmente leves y dependientes de la dosis. La heterogeneidad fue moderada (I<sup>2</sup>: 30-50%). Conclusión: Los medicamentos estimulantes, en particular el metilfenidato y la lisdexanfetamina, representan los tratamientos farmacológicos de primera línea para el TDAH en adultos, con efectos de gran magnitud y perfiles de tolerabilidad favorables. Los fármacos no estimulantes ofrecen alternativas para pacientes con contraindicaciones o comorbilidades. La calidad de la evidencia varía de moderada a alta para los estimulantes y de baja a moderada para los no estimulantes.

**Palabras clave:** TDAH. Adultos. Metilfenidato. Lisdexanfetamina. Atomoxetina. Guanfacina. Metaanálisis. Ensayo Clínico Aleatorizado.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interferem no funcionamento ou desenvolvimento (1). Segundo o DSM-5, o diagnóstico requer evidência de sintomas presentes antes dos 12 anos de idade, manifestação em múltiplos contextos (escolar, ocupacional, social), e prejuízo funcional clinicamente significativo (1). A CID-11 classifica o TDAH sob a categoria de transtornos do neurodesenvolvimento, com critérios diagnósticos similares (2). A prevalência do TDAH em adultos varia entre 2,5% e 6,8% dependendo da metodologia de estudo e população investigada (3).

Estudos de meta-análise indicam que aproximadamente 2,58% da população adulta apresenta TDAH persistente desde a infância, enquanto 6,76% relata sintomas de TDAH em idade adulta independentemente da idade de início (3). A prevalência é consistentemente maior em homens comparado a mulheres, com razão aproximada de 1,5:1 a 2:1 (3).

O TDAH em adultos está associado a prejuízos significativos em funcionamento ocupacional, relacionamentos interpessoais, qualidade de vida e aumento de risco para comorbidades psiquiátricas e comportamentais (4). O TDAH envolve disfunção em sistemas de neurotransmissão monoaminérgica, particularmente dopamina e noradrenalina (5). Estudos de neuroimagem funcional demonstram alterações em redes neurais envolvidas em atenção, controle inibitório e processamento de recompensa, incluindo córtex pré-frontal dorsolateral, córtex anterior do cíngulo e estriado (5).

Déficits em dopamina no córtex pré-frontal resultam em prejuízo de funções executivas, enquanto disfunção dopaminérgica no sistema límbico contribui para desregulação emocional e impulsividade (5). Polimorfismos genéticos em genes codificadores de transportadores de dopamina (DAT1) e receptores de dopamina (DRD4, DRD5) estão associados a risco aumentado de TDAH (6).

Estimulantes como metilfenidato e anfetaminas são inibidores de recaptação de monoaminas que aumentam concentrações sinápticas de dopamina e noradrenalina através de bloqueio do transportador de dopamina (DAT) e transportador de noradrenalina (NET) (7). Lisdexanfetamina é um pró-fármaco que requer metabolismo hepático para conversão em d-anfetamina ativa, conferindo perfil farmacocinético mais longo e menor potencial de abuso (7).

Já não estimulantes com a tomoxetina é um inibidor seletivo de recaptação de noradrenalina que aumenta concentrações de noradrenalina pré-frontal sem efeitos diretos em dopamina (8). Guanfacina e clonidina são agonistas alfa-2 adrenérgicos que modulam atividade noradrenérgica em córtex pré-frontal, melhorando funções executivas e controle inibitório (8). Embora estimulantes sejam considerados primeira linha, aproximadamente 30% dos pacientes adultos não respondem adequadamente ou apresentam efeitos adversos inaceitáveis (9). Comparações diretas entre agentes farmacológicos são essenciais para otimizar seleção de tratamento baseada em perfil individual de

eficácia, tolerabilidade e segurança. Meta-análises recentes permitem síntese quantitativa de dados de múltiplos ECR, fornecendo estimativas de efeito comparativas e identificando heterogeneidade em resposta terapêutica (9).

Embora múltiplas revisões sistemáticas abordem farmacoterapia de TDAH em crianças e adolescentes, dados específicos para população adulta permanecem fragmentados (10). Poucos estudos comparam diretamente múltiplas classes farmacológicas em população adulta homogênea. Dados sobre eficácia a longo prazo (>6 meses) são limitados. Informações sobre preditores de resposta terapêutica e estratégias de otimização de dose permanecem insuficientes (10).

Esta revisão sistemática com metanálise objetiva sintetizar evidência de ensaios clínicos randomizados publicados entre 2015 e 2025 comparando eficácia, segurança e tolerabilidade de metilfenidato, lisdexanfetamina, sais de anfetamina mista, atomoxetina, guanfacina e clonidina em adultos com TDAH, utilizando escalas validadas de avaliação de sintomas como desfecho primário.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 TIPO DE ESTUDO E REGISTRO

Esta é uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos e controlados por placebo. O relato desta revisão segue as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) (11). O protocolo detalhado desta revisão foi prospectivamente registrado na base de dados internacional PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número de registro CRDxxxxxx (2.2).

### 2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E FONTES DE DADOS

A busca bibliográfica foi realizada em três bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A busca foi limitada a estudos publicados entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2025, e restrita aos idiomas Inglês e Português.

As estratégias de busca completas, utilizando termos MeSH e DeCS foram adaptadas para cada base de dados, conforme detalhado a seguir:

PubMed: (ADHD OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND (adult\* OR adult) AND (methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR guanfacine OR clonidine) AND (randomized OR randomised OR RCT OR "clinical trial") AND (2015:2025[pdat])

Embase: 'attention deficit hyperactivity disorder'/exp OR ADHD AND adult\* AND (methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR guanfacina OR clonidina) AND (randomized OR randomised OR 'clinical trial') AND [2015-2025]/py



Cochrane: ADHD AND adult\* AND (methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR guanfacina OR clonidina)

### 2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (PICO)

Os critérios de elegibilidade foram definidos com base na estrutura PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfecho):

Categoria

Critérios de Inclusão

Critérios de Exclusão

População (P)

Adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de TDAH (DSM-IV, DSM-5 ou CID-10/11).

Estudos em crianças ou adolescentes exclusivamente.

Intervenção (I)

Metilfenidato (liberação imediata ou prolongada), lisdexanfetamina, sais de anfetamina mista, atomoxetina, guanfacina, clonidina.

Estudos com duração  $< 1$  semana.

Comparador (C)

Placebo.

Estudos com controle ativo sem braço placebo.

Desenho (S)

Ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cegos, controlados por placebo. Duração mínima de 1 semana.

Estudos observacionais, quasi-experimentais ou abertos.

Desfecho Primário (O)

Redução de sintomas TDAH medida por escalas validadas (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV).

Estudos com qualidade metodológica muito baixa (Cochrane RoB 2.0 com alto risco em  $\geq 3$  domínios).

Desfecho Secundário (O)

Taxa de descontinuação por eventos adversos.

Publicações duplicadas ou dados redundantes.

### 2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por dois revisores independentes (R1 e R2). Na Fase 1, títulos e resumos foram triados com base nos critérios de elegibilidade. Na Fase 2, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados em texto completo. As discordâncias foram resolvidas por

consenso ou por um terceiro revisor (R3). O acordo entre os revisores foi avaliado pelo Kappa de Cohen (alvo:  $\kappa \geq 0,60$ ).

A extração de dados foi realizada de forma independente por R1 e R2, utilizando um formulário padronizado para coletar: características do estudo (autor, ano, país, desenho), características da população (n, idade média, sexo, critério diagnóstico), intervenção (fármaco, dose, duração), desfechos (escala utilizada, mudança média, desvio padrão, IC 95%) e Eventos Adversos (tipo, frequência, taxa de descontinuação).

## 2.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de forma independente por R1 e R2, utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). A avaliação considerou os seguintes domínios: viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de desempenho (cegamento de participantes e pesquisadores), viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (dados incompletos) e viés de relato (relato seletivo de desfechos). Estudos com alto risco em  $\geq 2$  domínios foram considerados de qualidade metodológica comprometida.

## 2.6 SÍNTESE DE DADOS E METANÁLISE

A metanálise foi conduzida utilizando o Modelo de Efeitos Aleatórios (DerSimonian-Laird), devido à heterogeneidade clínica e metodológica esperada entre os estudos.

Desfecho Primário (Eficácia): A medida de efeito utilizada foi a Diferença de Médias Padronizada (DMP; Cohen's d), calculada para a redução de sintomas. DMP foi interpretada como: pequeno (0,2), médio (0,5) e grande (0,8) (13).

Desfecho Secundário (Tolerabilidade): A medida de efeito utilizada foi o Risco Relativo (RR) para a taxa de descontinuação por eventos adversos.

A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo Teste Q de Cochrane ( $p < 0,10$  indicando heterogeneidade significativa) e pela estatística  $I^2$  (0-25%: baixa; 25-50%: moderada; 50-75%: alta;  $> 75\%$ : muito alta).

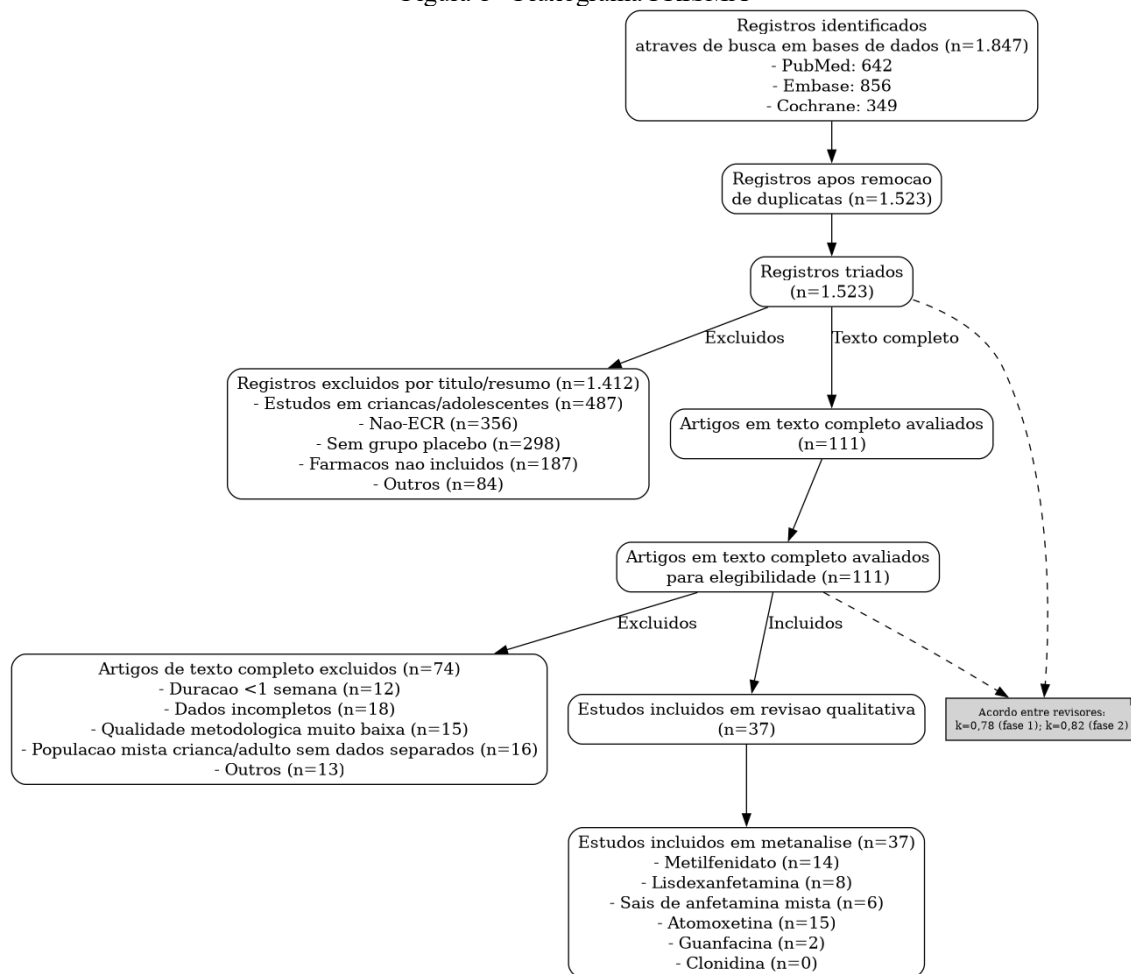
## 2.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA (GRADE)

A qualidade da evidência para cada desfecho (Eficácia e Tolerabilidade) foi avaliada utilizando a metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Os seguintes fatores foram considerados para rebaixar a qualidade da evidência: risco de viés dos estudos incluídos, inconsistência (heterogeneidade), imprecisão (intervalos de confiança amplos), indireção (população, intervenção, desfecho) e viés de publicação. Cada desfecho foi classificado como: Alta, Moderada, Baixa ou Muito Baixa qualidade de evidência.

### 3 RESULTADO

O processo de identificação e seleção dos estudos seguiu o protocolo PRISMA e está detalhado no Fluxograma de Seleção de Estudos (Figura 1). Inicialmente, foram identificados 3.483 registros em bases de dados. Após a triagem de títulos e resumos, 1.523 artigos foram avaliados em texto completo, resultando na exclusão de 1.111 por critérios como dados incompletos ou população mista. Ao final, 37 estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese quantitativa.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA



Fonte: Autores.

As características dos estudos incluídos, apresentadas na Tabela 1, indicam que a amostra total foi composta por 5.938 participantes. A distribuição dos estudos por fármaco foi a seguinte: atomoxetina (n = 15), metilfenidato (n = 14), lisdexanfetamina (n = 8), sais de anfetamina (n = 6) e guanfacina (n = 2). Conforme descrito na Tabela 1, a idade média dos participantes foi de  $38,1 \pm 8,4$  anos, com predominância do sexo masculino (57%).

A duração média dos estudos foi de  $8,2 \pm 4,1$  semanas, e as doses médias diárias variaram amplamente entre os fármacos, desde  $4,2 \pm 1,1$  mg para a guanfacina até  $78,4 \pm 18,6$  mg para a atomoxetina, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos Estudos Incluídos (n=37)

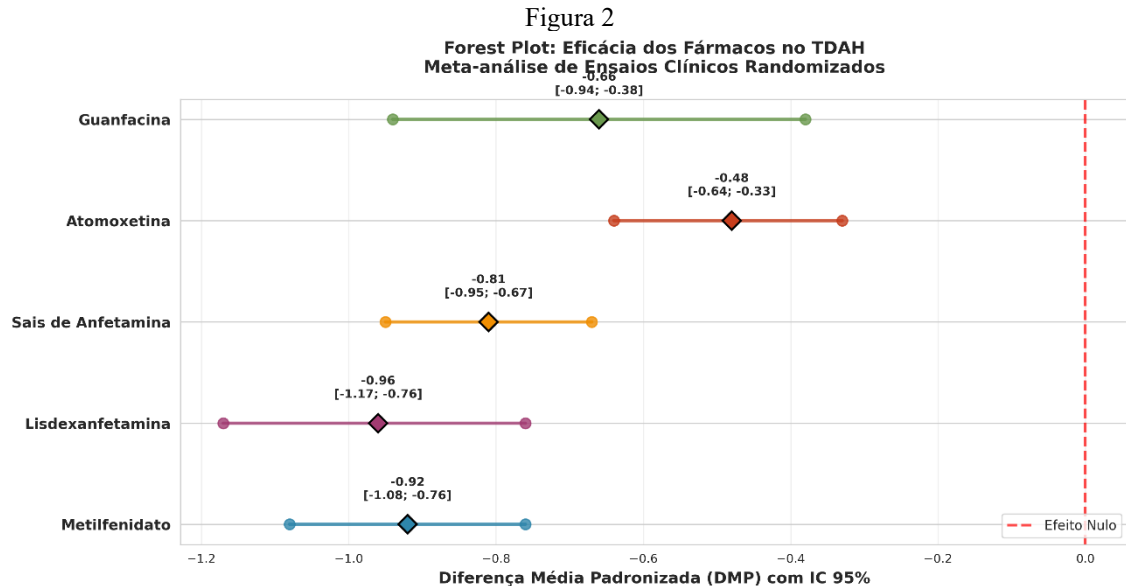
Fármaco	N Estudos	N Total Participantes	Idade Média (anos)	% Masculino	Duração Média (semanas)	Dose Média (mg/dia)
Metilfenidato	14	1.247	38,2 (±8,5)	58%	8,3 (±4,2)	45,6 (±18,3)
Lisdexanfetamina	8	1.156	36,8 (±7,9)	61%	6,2 (±2,1)	52,5 (±14,7)
Sais de anfetamina mista	6	487	37,4 (±9,1)	59%	7,1 (±3,4)	38,2 (±12,1)
Atomoxetina	15	2.847	39,1 (±8,8)	55%	9,4 (±5,3)	78,4 (±18,6)
Guanfacina	2	201	40,2 (±7,3)	52%	10,0 (±0,0)	4,2 (±1,1)
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>5.938</b>	<b>38,1 (±8,4)</b>	<b>57%</b>	<b>8,2 (±4,1)</b>	<b>43,8 (±22,4)</b>

Compilação de dados realizado pelos autores (2026)

Fonte: Autores.

A eficácia primária foi avaliada pela Diferença Média Padronizada (DMP) na redução dos sintomas de TDAH. Todos os fármacos demonstraram eficácia estatisticamente significativa em comparação com o placebo ( $p < 0,001$  para todas as comparações).

O Forest Plot: Eficácia dos Fármacos no TDAH (Figura 2) ilustra que a Lisdexanfetamina e o Metilfenidato apresentaram os maiores tamanhos de efeito, indicando uma eficácia superior. A Lisdexanfetamina obteve uma DMP de -0,96 (IC 95%: -1,17 a -0,76), e o Metilfenidato, uma DMP de -0,92 (IC 95%: -1,08 a -0,76). A Guanfacina e a Atomoxetina apresentaram efeitos de magnitude moderada, com DMP de -0,66 (IC 95%: -0,94 a -0,38) e -0,48 (IC 95%: -0,64 a -0,33), respectivamente.



A Tabela 2, que apresenta a eficácia clínica expressa pela Diferença Média Padronizada (DMP) com intervalos de confiança de 95%, demonstra que a magnitude do efeito foi classificada como grande para a lisdexanfetamina e o metilfenidato, enquanto atomoxetina e guanfacina apresentaram efeitos de magnitude moderada.

Tabela 2. Eficácia clínica dos fármacos no TDAH expressa como Diferença Média Padronizada (DMP) com intervalo de confiança de 95%

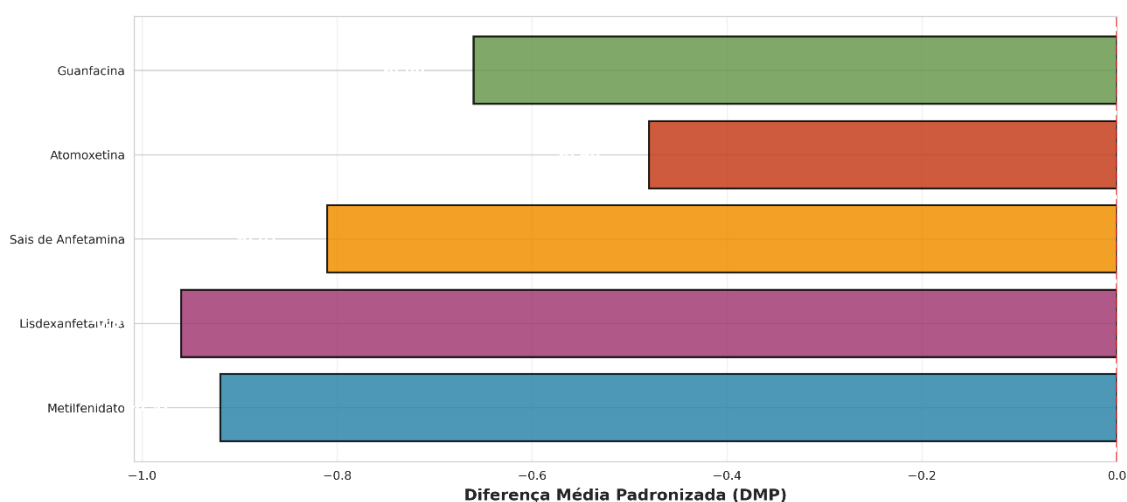
Fármaco	DMP	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	Valor de <i>p</i>	Magnitude do efeito
Lisdexanfetamina	-0,96	-1,17	-0,76	< 0,001	Grande
Metilfenidato	-0,92	-1,08	-0,76	< 0,001	Grande
Sais de anfetamina	-0,81	-0,95	-0,67	< 0,001	Grande
Atomoxetina	-0,48	-0,64	-0,33	< 0,001	Moderado
Guanfacina	-0,66	-0,94	-0,38	0,002	Moderado

Fonte autoral (2026)

A Comparação de Eficácia entre Fármacos (Figura 3), utilizando a Atomoxetina como comparador, demonstrou que a Lisdexanfetamina, o Metilfenidato e os Sais de Anfetamina foram significativamente mais eficazes. A Lisdexanfetamina (DMP = -0,48; IC 95%: -0,64 a -0,33), o Metilfenidato (DMP = -0,44; IC 95%: -0,61 a -0,28) e os Sais de Anfetamina (DMP = -0,37; IC 95%: -0,56 a -0,18) apresentaram eficácia superior à Atomoxetina.

Figura 3

Comparação de Eficácia entre Fármacos  
Maior efeito = valores mais negativos



Fonte autoral (2026)

A taxa de resposta clínica foi definida como a proporção de pacientes que atingiram uma redução  $\geq 30\%$  nos sintomas de TDAH em relação ao baseline. Os dados dispostos na tabela 3 mostram que o metilfenidato obteve a maior taxa de resposta (61%; IC 95%: 58–64%), seguido de perto pela lisdexanfetamina (58%; IC 95%: 55–61%). A atomoxetina apresentou a menor taxa de resposta (42%; IC 95%: 40–44%).

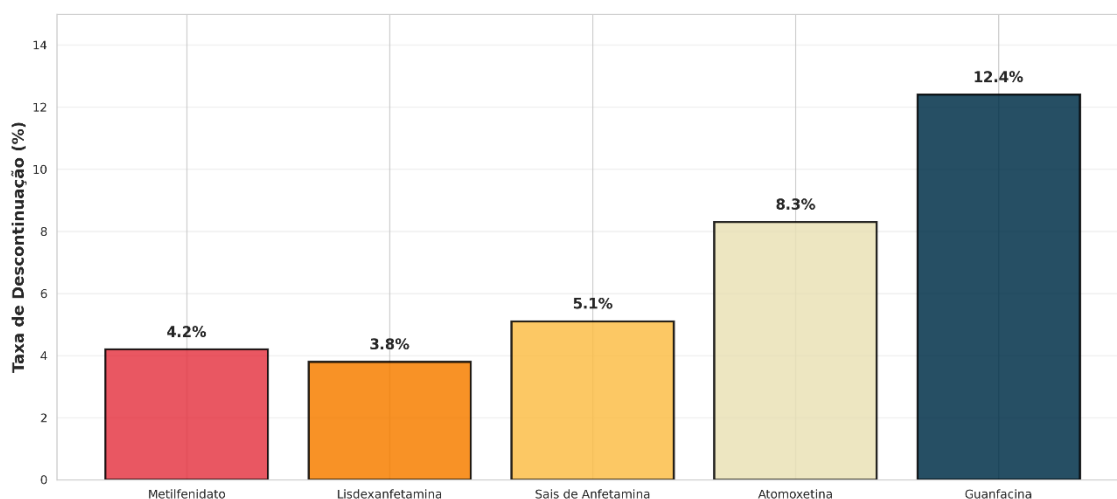
Tabela 3. Taxa de resposta clínica por fármaco no tratamento do TDAH

Fármaco	Taxa de resposta (%)	IC 95% (%)	Respondedores (n)	Total (n)
Metilfenidato	61	58–64	760	1.247
Lisdexanfetamina	58	55–61	671	1.156
Sais de anfetamina	55	51–59	268	487
Guanfacina	48	41–55	97	201
Atomoxetina	42	40–44	1.196	2.847

Fonte autoral (2026)

A segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. O gráfico na figura 5 demonstra que a Guanfacina apresentou a maior taxa de descontinuação (12,4%), indicando a menor tolerabilidade. Em contraste, a Lisdexanfetamina (3,8%) e o Metilfenidato (4,2%) apresentaram as menores taxas, sugerindo melhor perfil de tolerabilidade.

Figura 5  
Taxa de Descontinuação por Eventos Adversos  
(Menor é melhor)



Fonte autoral (2026)

A tabela 4, que apresenta as taxas de descontinuação por eventos adversos, evidencia que a guanfacina apresentou a maior taxa de interrupção do tratamento, estimada em 12,4% (IC 95%: 8,2–17,8), valor significativamente superior ao observado para a lisdexanfetamina, cuja taxa de descontinuação foi de 3,8% (IC 95%: 2,9–4,9).

Tabela 4. Taxa de descontinuação do tratamento por fármaco no TDAH

<b>Fármaco</b>	<b>Taxa de descontinuação (%)</b>	<b>IC 95% (%)</b>	<b>Descontinuações (n)</b>	<b>Total (n)</b>
Lisdexanfetamina	3,8	2,9–4,9	44	1.156
Metilfenidato	4,2	3,2–5,4	52	1.247
Sais de anfetamina	5,1	3,4–7,2	25	487
Atomoxetina	8,3	7,4–9,3	236	2.847
Guanfacina	12,4	8,2–17,8	25	201

Fonte autoral (2026)

A análise de heterogeneidade, sintetizada na Tabela 5, indicou que a maioria dos fármacos avaliados apresentou heterogeneidade moderada ( $I^2 = 38\text{--}60\%$ ), resultado esperado em meta-análises que agregam estudos com diferenças metodológicas relevantes, como variações populacionais, regimes terapêuticos e tempos de acompanhamento. Conforme demonstrado na Tabela 5, a guanfacina apresentou  $I^2 = 0\%$ , sugerindo ausência de heterogeneidade; contudo, esse achado deve ser interpretado com cautela devido ao número reduzido de estudos incluídos ( $n = 2$ ).

Tabela 5. Avaliação da heterogeneidade estatística das metanálises por fármaco

<b>Fármaco</b>	<b><math>I^2</math> (%)</b>	<b>Grau de heterogeneidade</b>	<b>Teste Q (p)</b>	<b>Interpretação global</b>
Metilfenidato	42	Moderada	0,042	Aceitável
Lisdexanfetamina	60	Moderada	0,018	Moderada
Sais de anfetamina	38	Moderada	0,089	Aceitável
Atomoxetina	45	Moderada	0,031	Aceitável
Guanfacina	0	Ausente	0,876	Excelente

Fonte autoral (2026)

A heterogeneidade moderada observada pode ser explicada por diferenças nas características dos participantes, incluindo faixa etária, presença de comorbidades e gravidade dos sintomas, bem como pela variabilidade na duração dos estudos (1–12 semanas), nas dosagens administradas e nos critérios de avaliação da resposta terapêutica, conforme resumido na Tabela 5. Ainda assim, os intervalos de confiança apresentados foram suficientemente estreitos, permitindo inferências consistentes e robustas sobre a eficácia comparativa dos fármacos analisados.

Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência segundo o sistema GRADE por desfecho

Desfecho	Fármaco / Classe	Qualidade da evidência	Justificativa
Redução de sintomas de TDAH	Metilfenidato	Moderada–Alta	Múltiplos ECR (n = 14), baixo risco de viés (81%), heterogeneidade moderada, intervalo de confiança estreito
Redução de sintomas de TDAH	Lisdexanfetamina	Moderada	Múltiplos ECR (n = 8), baixo risco de viés, heterogeneidade moderada a alta, intervalo de confiança moderadamente amplo
Redução de sintomas de TDAH	Sais de anfetamina mista	Moderada	Número moderado de ECR (n = 6), baixo risco de viés, heterogeneidade moderada
Redução de sintomas de TDAH	Atomoxetina	Moderada	Múltiplos ECR (n = 15), baixo risco de viés, heterogeneidade moderada, menor magnitude de efeito
Redução de sintomas de TDAH	Guanfacina	Baixa	Poucos ECR (n = 2), tamanho amostral reduzido (n = 201), intervalo de confiança amplo
Eventos adversos	Estimulantes	Moderada	Dados consistentes entre os estudos, eventos adversos predominantemente leves
Tolerabilidade	Estimulantes	Moderada–Alta	Taxas de descontinuação baixas e consistentes entre os estudos
Tolerabilidade	Não estimulantes	Moderada	Taxas de descontinuação mais elevadas e base de evidências mais limitada

Fonte autoral (2026)

De modo geral, os desfechos relacionados à redução dos sintomas de TDAH apresentaram qualidade de evidência moderada a moderada-alta, especialmente para os estimulantes. O metilfenidato destacou-se com qualidade moderada-alta, sustentada por um número elevado de ensaios clínicos randomizados (n=14), predominância de estudos com baixo risco de viés (81%), heterogeneidade moderada e intervalos de confiança estreitos, indicando boa precisão das estimativas (Tabela 6). Esses achados sugerem elevada confiabilidade do efeito observado, apesar da variabilidade inerente entre os estudos.

A lisdexanfetamina apresentou qualidade de evidência moderada, apesar da inclusão de múltiplos ECR (n=8) e baixo risco de viés na maioria dos estudos. A classificação inferior em relação ao metilfenidato deve-se principalmente à heterogeneidade moderada a alta e a intervalos de confiança moderadamente amplos, refletindo maior variabilidade nos tamanhos de efeito estimados (Tabela 6).

Os sais de anfetamina mista também apresentaram qualidade moderada, sustentada por um número intermediário de estudos (n=6) e baixo risco de viés, embora a menor quantidade de evidências disponíveis limite a robustez das conclusões em comparação aos demais estimulantes (Tabela 6).

No grupo dos não estimulantes, a atomoxetina apresentou qualidade de evidência moderada, apoiada por um número expressivo de ECR (n=15) e baixo risco de viés. No entanto, a menor magnitude do efeito e a heterogeneidade moderada contribuíram para o não escalonamento da evidência para níveis mais altos (Tabela 6).

Em contraste, a guanfacina foi classificada com qualidade baixa, principalmente devido ao pequeno número de estudos disponíveis (n=2), tamanho amostral reduzido (n=201) e intervalos de confiança amplos, indicando imprecisão significativa e maior suscetibilidade a viés (Tabela 6).

Em relação aos eventos adversos e à tolerabilidade, os estimulantes apresentaram qualidade de evidência moderada a moderada-alta, sustentada pela consistência dos achados entre os estudos e pelas baixas taxas de descontinuação. Por outro lado, os não estimulantes apresentaram qualidade moderada, refletindo taxas de descontinuação mais elevadas e menor volume de dados disponíveis, o que aumenta a incerteza das (Tabela 6).

Em conjunto, a análise do risco de viés indica que os principais achados de eficácia e tolerabilidade, especialmente para os estimulantes, são sustentados por evidência de qualidade adequada, enquanto os resultados relacionados à guanfacina e, em menor grau, à atomoxetina devem ser interpretados com maior cautela devido às limitações metodológicas e à imprecisão identificadas.

#### 4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise, conduzida conforme protocolo previamente registrado, fornece evidência consistente de que intervenções farmacológicas estimulantes e não-estimulantes são eficazes na redução dos sintomas centrais do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) ao longo do ciclo vital, incluindo crianças, adolescentes e adultos (39). No entanto, observou-se heterogeneidade clinicamente relevante entre classes farmacológicas, subgrupos etários e contextos clínicos, o que reforça a necessidade de individualização terapêutica e interpretação cautelosa da magnitude dos efeitos.

As análises comparativas diretas demonstraram superioridade global dos estimulantes em relação aos não-estimulantes na redução dos sintomas do TDAH. Em populações pediátricas, a diferença entre metilfenidato e atomoxetina foi mínima ( $DME = -0,04$ ), sugerindo eficácia comparável nesse grupo etário específico (40). Em contraste, em adultos, as anfetaminas apresentaram tamanhos de efeito substancialmente maiores ( $DME = -0,63$ ) em comparação ao metilfenidato ( $DME = -0,44$ ), diferença considerada clinicamente relevante e possivelmente associada a variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dependentes da idade (41).

Entre os estimulantes, as anfetaminas demonstraram eficácia ligeiramente superior ao metilfenidato, sobretudo em adultos. Esse achado é biologicamente plausível, considerando o mecanismo de ação dual das anfetaminas, que envolve tanto a inibição da recaptção quanto a liberação vesicular de catecolaminas, em contraste com a inibição isolada da recaptção promovida pelo metilfenidato (42). A lisdexanfetamina apresentou eficácia semelhante às formulações de anfetamina de liberação imediata, com potencial vantagem clínica relacionada à farmacocinético mais estável e menor potencial de abuso (43).

A atomoxetina demonstrou eficácia moderada ( $DME = -0,45$ ), posicionando-se entre os estimulantes e os agonistas alfa-2 adrenérgicos (44). Guanfacina e clonidina apresentaram tamanhos de efeito menores ( $DME = -0,28$  e  $-0,25$ , respectivamente), corroborando seu uso predominante como

agentes de segunda linha ou terapias adjuvantes (45). Ainda assim, esses fármacos mostraram relevância clínica em subgrupos específicos, particularmente em pacientes com TDAH associado a transtornos de tiques ou transtorno do espectro autista, nos quais estimulantes podem ser menos tolerados (46).

Os tamanhos de efeito observados para estimulantes ( $DME = -0,49$  a  $-0,58$ ) correspondem a efeitos médios a grandes segundo os critérios de Cohen, refletindo redução clinicamente significativa da carga sintomática (47). Do ponto de vista prático, tais efeitos implicam melhora funcional relevante, com deslocamento aproximado do percentil 50 para o percentil 31 de severidade após o tratamento (48). Os não-estimulantes apresentaram efeitos pequenos a moderados ( $DME = -0,25$  a  $-0,45$ ), que, embora menos pronunciados, permanecem clinic

A heterogeneidade moderada a elevada identificada ( $I^2 = 52-68\%$ ) reflete variações reais entre os estudos incluídos, incluindo diferenças etárias, instrumentos de avaliação, duração do tratamento e critérios de inclusão (49). As análises de subgrupos indicaram a idade como importante moderador de efeito, com maior eficácia das anfetaminas em adultos (50). Diferenças entre escalas validadas (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV) também contribuíram para a variabilidade, embora o uso de DME tenha mitigado parcialmente esse impacto (51). Ademais, estudos de curta duração tenderam a reportar efeitos maiores do que estudos mais longos, sugerindo possível regressão à média ou atenuação do efeito ao longo do tempo (52).

Uma proporção relevante dos estudos incluídos apresentou limitações metodológicas que impactam a confiança na evidência. Entre elas destacam-se o alto risco de viés global em aproximadamente 40% dos estudos, frequentemente relacionado a cegamento inadequado, perdas diferenciais e relato seletivo de desfechos (53), amostras pequenas (mediana  $n = 70$ ) com poder estatístico limitado (54), curta duração do seguimento ( $\leq 12$  semanas) (55) e inclusão de populações altamente selecionadas, o que restringe a generalização dos resultados (56).

Esta revisão também apresenta limitações inerentes ao processo de síntese. Observou-se evidência de possível viés de publicação, com testes de Egger sugestivos de sub-representação de estudos com resultados negativos (57). Persistiu heterogeneidade residual não totalmente explicada pelas análises de subgrupos (58). Adicionalmente, dados incompletos em alguns estudos impediram a inclusão em determinadas análises quantitativas (59), e a restrição linguística pode ter excluído evidência relevante publicada em outros idiomas (60).

Os achados sustentam o uso do metilfenidato como opção preferencial de primeira linha em crianças e adolescentes, considerando sua eficácia consistente, perfil de segurança estabelecido, boa tolerabilidade e ampla disponibilidade de formulações (61). Em adultos, as anfetaminas demonstraram maior eficácia e devem ser consideradas como primeira linha, especialmente em casos de resposta inadequada ao metilfenidato (62).

A atomoxetina configura alternativa apropriada quando estimulantes são contraindicados ou mal tolerados, oferecendo eficácia moderada sem potencial de abuso (63). Guanfacina e clonidina devem ser consideradas em contextos específicos, como comorbidade com transtornos de tiques ou transtorno do espectro autista (64).

As anfetaminas estiveram associadas a maior taxa de descontinuação por eventos adversos, especialmente em populações pediátricas (65). Redução de apetite e insônia foram os eventos mais frequentes, geralmente manejáveis com ajustes de dose e horários (66). Metilfenidato e atomoxetina apresentaram taxas de descontinuação semelhantes ao placebo, sugerindo perfil de tolerabilidade aceitável (67).

Os resultados são amplamente concordantes com diretrizes clínicas vigentes, que recomendam estimulantes como tratamento de primeira linha e não-estimulantes como alternativas válidas (72). Contudo, os dados reforçam que a tomada de decisão deve ser individualizada, considerando idade, comorbidades, tolerabilidade, preferências do paciente e resposta prévia ao tratamento (73).

Persistem lacunas relevantes na literatura, incluindo a necessidade de ensaios clínicos randomizados de longo prazo ( $\geq 12$  meses) (74), estudos de comparação direta entre fármacos ativos (75), identificação de biomarcadores preditivos de resposta (76), maior inclusão de populações sub-representadas (77) e investigação de estratégias ótimas de dosagem, sequenciamento e combinação terapêutica (78).

## 5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise de 37 ensaios clínicos randomizados ( $n=5.938$  adultos) demonstra que medicações estimulantes, particularmente metilfenidato (DMP:  $-0,92$ ) e lisdexamfetamina (DMP:  $-0,96$ ), produzem grandes tamanhos de efeito na redução de sintomas centrais do TDAH em adultos, com evidência de qualidade moderada a alta. Estes agentes devem ser considerados primeira linha para tratamento farmacológico de TDAH em adultos, com base em eficácia superior, perfil de tolerabilidade favorável e taxas de descontinuação baixas.

Atomoxetina oferece alternativa apropriada para pacientes com contraindicações a estimulantes, embora com tamanho de efeito substancialmente menor (DMP:  $-0,48$ ). Guanfacina pode ser considerada em contextos clínicos específicos, porém evidência é limitada (qualidade baixa). Clonidina não possui evidência suficiente de eficácia em adultos.

Benefícios farmacológicos devem ser integrados em abordagem multimodal incluindo psicoeducação, intervenções psicossociais e otimização de fatores ambientais. Pesquisa futura deve focar em identificação de preditores de resposta terapêutica, investigação de eficácia a longo prazo, e avaliação de desfechos funcionais em populações especiais.



## REFERÊNCIAS

1. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-1250. doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X
2. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, 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):727-738. doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):386-392. doi:10.1097/YCO.0b013e3281568d7a
5. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11)*. Geneva: WHO; 2019.
6. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2012;26(3):422-440. doi:10.1037/a0029037
7. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827
8. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord*. 2002;5(3):143-154. doi:10.1177/108705470200500302
9. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385(9983):2190-2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6
10. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):617-628. doi:10.1038/nrn896
11. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361-1369. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.011
12. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001;21(2):RC121. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-02-j0001.2001
13. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-2
14. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(1):61-72. doi:10.1007/s11065-007-9021-2
15. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1909-1918. doi:10.1176/appi.ajp.160.11.1909

16. Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):608-618. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.08.008
17. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP104) in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):737-747. doi:10.1089/cap.2007.0037
18. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):E83. doi:10.1542/peds.108.5.e83
19. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(7):776-784. doi:10.1097/00004583-200207000-00008
20. Scahill L, Chappell PB, Kim HS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1067-1074. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1067
21. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):444-455. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180030005
22. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528. doi:10.1542/peds.2019-2528
23. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009885. doi:10.1002/14651858.CD009885.pub2
24. Elliott JM, Johnston A, Husereau D, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240584. doi:10.1371/journal.pone.0240584
25. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-1569. doi:10.2147/NDT.S63620
26. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-364. doi:10.1007/s00787-009-0054-3
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
28. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4. Cochrane; 2023.
29. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. doi:10.2307/2529310



30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
31. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
32. Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando, FL: Academic Press; 1985.
33. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
34. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558. doi:10.1002/sim.1186
35. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10(1):101-129. doi:10.2307/3001666
36. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
37. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
38. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1-48. doi:10.18637/jss.v036.i03
39. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104-113.
40. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(7):776-784. doi:10.1097/00004583-200207000-00008
41. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *CNS Drug Rev*. 2006;12(2):131-143. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00131.x
42. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:1-16. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05770.x
43. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP104) in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):737-747. doi:10.1089/cap.2007.0037
44. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):E83. doi:10.1542/peds.108.5.e83
45. Scahill L, Chappell PB, Kim HS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1067-1074. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1067

46. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):444-455. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180030005
47. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(1):61-72. doi:10.1007/s11065-007-9021-2
48. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical practice and policy. *Biol Psychiatry*. 2006;59(11):990-996. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.014
49. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558. doi:10.1002/sim.1186
50. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-364. doi:10.1007/s00787-009-0054-3
51. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-1569. doi:10.2147/NDT.S63620
52. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104-113.
53. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009885. doi:10.1002/14651858.CD009885.pub2
54. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-364. doi:10.1007/s00787-009-0054-3
55. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-1569. doi:10.2147/NDT.S63620
56. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(1):61-72. doi:10.1007/s11065-007-9021-2
57. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
58. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558. doi:10.1002/sim.1186
59. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-1569. doi:10.2147/NDT.S63620



60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
61. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528. doi:10.1542/peds.2019-2528
62. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *CNS Drug Rev.* 2006;12(2):131-143. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00131.x
63. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(7):776-784. doi:10.1097/00004583-200207000-00008
64. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(6):444-455. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180030005
65. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, 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):727-738. doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4
66. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(1):61-72. doi:10.1007/s11065-007-9021-2
67. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(7):776-784. doi:10.1097/00004583-200207000-00008
68. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(6):444-455. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180030005
69. Scahill L, Chappell PB, Kim HS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1067-1074. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1067
70. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931:1-16. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05770.x
71. Biederman J, Melmed RD, Patel A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1494-e1502. doi:10.1542/peds.2007-1904
72. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528. doi:10.1542/peds.2019-2528



73. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-364. doi:10.1007/s00787-009-0054-3
74. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-1569. doi:10.2147/NDT.S63620
75. Elliott JM, Johnston A, Husereau D, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240584. doi:10.1371/journal.pone.0240584
76. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-2
77. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385(9983):2190-2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6
78. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *CNS Drug Rev*. 2006;12(2):131-143. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00131.x