




# Efectele adverse neurologice și psihiatrice ale tratamentului pe termen lung cu metilfenidat în ADHD: O hartă a dovezilor actuale

Helga Krinzinger <sup>a</sup>, Charlotte L Hall <sup>b</sup>, Madeleine J Groom <sup>b</sup>, Mohammed T Ansari <sup>c</sup>, Tobias Banaschewski <sup>d</sup>, Jan K Buitelaar <sup>e</sup>, Sara Carucci <sup>f</sup>, David Coghill <sup>g h i</sup>, Marina Danckaerts <sup>j k</sup>, Ralf W Dittmann <sup>l</sup>, Bruno Falissard <sup>m</sup>, Peter Garas <sup>n</sup>, Sarah K Inglis <sup>o</sup>, Hanna Kovshoff <sup>p</sup>, Puja Kochhar <sup>b</sup>, Suzanne McCarthy <sup>q</sup>, Peter Nagy <sup>r</sup>, Antje Neubert <sup>s</sup>, Samantha Roberts <sup>t</sup>, Kapil Sayal <sup>b...</sup>  
Elizabeth B Liddle <sup>b</sup>  

Mai multe 

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.023> 

[Obțineți drepturi și conținut](#) 

Sub o licență Creative Commons [licență](#) 

 acces liber

## Rezumat

Methylphenidate (MPH), cel mai frecvent medicament pentru copiii cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) în multe țări, este adesea prescris pentru perioade lungi de timp. Orice tratament psihotrop pe termen lung în copilărie ridică preocupări cu privire la posibilele rezultate neurologice și psihiatrice adverse.

Ne-am propus să cartografiem dovezile actuale privind rezultatele neurologice și psihiatrice, adverse sau benefice, ale tratamentului MPH pe termen lung (> 1 an) în ADHD. Am codificat studiile utilizând un sistem "semafor": Verde: sigur/favorabil MPH; Chihlimbar: justifică precauție; Roșu: nu este sigur/nu este bine tolerat. Concluziile studiilor necategorizabile au fost codificate ca "neclar".

Deși unele dovezi sugerează un risc crescut de psihoză și tics, rapoartele de caz descriu remisia la întreruperea tratamentului. Mai multe studii sugerează că MPH pe termen lung poate reduce depresia și suicidul în ADHD. Dovezile sugerează precauție în grupuri specifice, inclusiv copiii preșcolari, cei cu tics și adolescenții cu risc de abuz de substanțe.

Am identificat o nevoie de mai multe studii care să utilizeze baze de date longitudinale mari, să se concentreze asupra rezultatelor neuropsihiatrice specifice și să compare rezultatele tratamentului MPH pe termen lung cu rezultatele după o intervenție farmacologică mai scurtă sau fără intervenție farmacologică.


## Abrevieri

ADD, Tulburarea de deficit de atenție; ADDUCE, tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate medicamente utilizare efecte cronice studiu; ADHD, tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate; AE, evenimente adverse; CHMP, comitetul pentru medicamente de uz uman (Agenția Europeană pentru Medicamente); DSM, manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale (Asociația Americană de Psihiatrie); EEG, electroencefalografie; ICD, Clasificarea Internațională a Bolilor (Organizația Mondială a Sănătății); IR-MPH, Metilfenidat cu eliberare imediată; MPH, metilfenidat; MTA, Studiul privind tratamentul multimodal al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție; OROS-MPH, sistem de eliberare orală cu eliberare controlată osmotică metilfenidat; SUD, Tulburarea de consum de substanțe; MAREA BRITANIE, Regatul Unit; SUA, Statele Unite

# 1. Introducere

Methylphenidate (MPH) este cel mai frecvent prescris medicament pentru copiii cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) în multe țări. Deoarece ADHD este o tulburare de dezvoltare care poate persista de-a lungul întregii vieți, MPH este adesea prescris pe perioade lungi de timp: [Wang et al. \(2016b\)](#) au constatat că, în Taiwan, peste o treime dintre pacienții cu ADHD tratați cu MPH cu eliberare imediată (IR-MPH) și aproape jumătate dintre cei tratați cu MPH cu sistem de eliberare orală cu eliberare osmotică (OROS-MPH) luau încă MPH la doi ani după inițierea tratamentului. O investigație de urmărire a participanților la studiul United States Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) ([Molina et al, 2009](#)) a arătat că, la 8 ani după inițierea tratamentului, 32,5% luau încă medicamente, inclusiv MPH, pentru peste 50% din zile. Îngrijorările cu privire la o gamă largă de posibile efecte adverse ale tratamentelor stimulante pe termen lung au fost evidențiate în mass-media și de unele grupuri de interese, oameni de știință și profesioniști din domeniul sănătății ([Klein-Schwartz, 2002](#)).

În 2009, după examinarea dovezilor de cercetare disponibile, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a concluzionat că raportul beneficiu/risc pentru MPH atunci când este utilizat pentru indicațiile autorizate, cum ar fi ADHD, este favorabil ([Agenția Europeană pentru Medicamente, 2007](#)). Cu toate acestea, ei au remarcat, de asemenea, că sunt necesare mai multe date privind efectele pe termen lung la copii și adulți tineri, inclusiv efectele neurologice și psihiatrice. În special, CHMP a observat o serie de efecte adverse psihiatrice, inclusiv agresivitate, psihoză, manie, iritabilitate și suicid, și a sugerat că metilfenidatul poate juca un rol cauzal în dezvoltarea tulburărilor psihiatrice grave.

Obiectivul proiectului ADDUCE (Attention deficit/hyperactivity disorder drugs use chronic effects), finanțat de Uniunea Europeană, a fost de a aborda acest deficit de cunoștințe (a se vedea [www.adhd-adduce.org](http://www.adhd-adduce.org) ) pentru mai multe informații, numărul acordului de grant 260,576). În studiul actual, ne-am propus să cartografiem dovezile actuale bază privind efectele neuropsihiatrice adverse, inclusiv efectele comportamentale, ale tratamentului cu MPH pe termen lung (durata tratamentului de un an sau mai mult), inclusiv efectele pe termen lung ale unui astfel de tratament.

Investigarea potențialelor efecte adverse neuropsihiatrice ale oricărui tratament pentru ADHD este complicată de comorbiditate și de suprapunerea simptomelor între ADHD și alte afecțiuni neuropsihiatrice. Printre acestea se numără tulburările de dispoziție, anxietate și utilizarea substanțelor (SUD) ([Kessler et al, 2006](#)); bipolar disorder ([Marangoni et al, 2015](#)); simptome de tip psihotic ([Hennig et al, 2017](#)); și tulburări de somn ([Silvestri et al., 2009](#)). La rândul lor, la copiii cu Sindromul Tourette (ST) ([Freeman et al, 2000](#)) și epilepsie ([Salpekar și Mishra, 2014](#)) există o prevalență ridicată a ADHD comorbid. Tratamentul cu MPH pentru a aborda simptomele ADHD poate ajuta cu unele dintre aceste simptome comorbide. Cu toate acestea, fiind un medicament psihotrop, acesta are și potențialul teoretic de a le induce sau exacerba. În mod similar, în timp ce tratamentul eficient cu MPH în timpul copilăriei și adolescenței poate reduce riscul de rezultate neuropsihiatrice adverse, expunerea prelungită la orice medicament psihoactiv în timpul dezvoltării are potențialul teoretic de a crește riscul de cel puțin unele tulburări neuropsihiatrice.

Întrebarea dacă tratamentul pe termen lung cu MPH are efecte neuropsihiatrice adverse, fie în timpul, fie după un tratament prelungit, este, prin urmare, nu numai importantă din punct de vedere clinic, ci și deosebit de dificil de răspuns. De exemplu, severitatea ADHD poate fi un factor de confuzie potențial important, deoarece poate fi asociată atât cu necesitatea unui tratament MPH pe termen lung, cât și cu niveluri ridicate de comorbiditate neuropsihiatrică de bază. Problema diferențierii riscurilor crescute de rezultate adverse generate de ADHD în sine sau de riscurile prezentate de expunerea la medicamentele utilizate pentru tratarea acestuia poate fi abordată într-o varietate de moduri și la multe unități de analiză, de la studii de caz individuale longitudinale la studii de cohortă la nivel național. Fiecare abordare este susceptibilă să contribuie cu informații relevante. Scopul acestui studiu a fost de a oferi o imagine cât mai completă a bazei de dovezi până în prezent.

Investigația noastră a fost depusă la Prospero (număr de înregistrare CRD42013005049). Obiectivul nostru inițial, astfel cum a fost documentat în cererea Prospero, a fost de a delimita efectele neuropsihiatrice adverse ale utilizării pe termen lung a metilfenidatului, utilizând "analize bazate pe grup separat pentru fiecare simptom advers; sinteză cantitativă versus narativă în funcție de numărul de studii care urmează să fie introduse în analizele finale". Cu toate acestea, căutările noastre au evidențiat o bază de dovezi extrem de eterogenă, cu o gamă largă de metodologii, rezultate de interes, populații tratate și comparatori, ceea ce a împiedicat sinteza cantitativă semnificativă pentru multe

rezultate. Prin urmare, a devenit evident că prioritatea a fost de a furniza o "hartă a dovezilor" (Hetrick et al, 2010; Miake-Lye et al., 2016) care ar ajuta la prioritizarea agendei de cercetare. În această abordare, parametrii studiului sunt extrași sistematic din studiile care îndeplinesc criteriile de eligibilitate și tabulați în cadrul rubricilor decise *a priori*. Acest tabel poate fi apoi interogat pentru a aborda întrebări specifice de interes.

Ne-am propus să realizăm o hartă a dovezilor din literatura de cercetare referitoare la potențialele efecte neuropsihiatrice adverse ale tratamentului pe termen lung cu MPH, definit ca tratament timp de un an sau mai mult. Căutarea noastră a îmbrățișat investigațiile concepute pentru a investiga atât rezultatele adverse, cât și cele potențial benefice pe termen lung ale tratamentului pe termen lung.

## 2. Metodă

### 2.1. Surse de date și selecție

Am căutat în bazele de date ale publicațiilor Medline, Embase și Psycinfo termeni referitoare la "ADHD", "metilfenidat", "ticuri", "automutilare", "tulburări de dispoziție", "psihoze" "consum de substanțe", "epilepsie", "tulburări de somn", "dischinezie" (a se vedea apendicele pentru detalii privind strategia de căutare).

#### 2.1.1. Criterii de includere

Un studiu a fost inclus dacă:

- A fost un articol original complet care a furnizat dovezi privind potențialele efecte adverse neurologice, psihiatrice sau comportamentale ale MPH la oameni de orice vârstă. Am inclus studii care au investigat orice rezultat neurologic, psihiatric sau comportamental potențial al tratamentului cu MPH (în afara simptomelor de bază ale ADHD), indiferent dacă acestea au fost presupuse a fi pozitive sau negative.
- Participanții au fost diagnosticați cu tulburarea denumită în mod variat ca: ADHD; tulburare de deficit de atenție (ADD) cu sau fără hiperactivitate; reacție hiperkinetică a copilăriei; tulburare hiperactivă, sau tulburare hiperkinetică.
- Era clar că durata medie, mediană sau modală a tratamentului era de 12 luni sau mai mult.

#### 2.1.2. Criterii de excludere

Un studiu a fost exclus dacă:

- Era clar că indicația pentru tratamentul cu MPH nu era ADHD.
- Durata medie sau cea mai frecventă a tratamentului nu a fost mai mare de 12 luni, și dovezile de efecte nocive au constat numai în evenimente adverse (EA) înregistrate în timpul acestei expuneri de 12 luni. Studiile în care durata cea mai frecventă a tratamentului a fost de 12 luni au fost incluse dacă potențialele rezultate adverse au fost evaluate la sau mai târziu de 12 luni.
- Nu a fost posibilă separarea efectelor MPH de alte forme de tratament.

#### 2.1.3. Depistarea

Căutarea a fost efectuată în două valuri. Prima căutare a inclus înregistrări până la săptămâna 3 ianuarie 2013 și a returnat 4681 de înregistrări unice. Un cercetător a verificat titlurile și rezumatele pentru relevanță, iar un al doilea cercetător a verificat aleatoriu 20% din excluderi. Au fost obținute copii ale textului integral pentru înregistrările rămase (N = 435). Acestea au fost apoi examinate utilizând criteriile noastre complete de includere și excludere. Înregistrările în alte limbi decât engleza au fost evaluate de către o persoană cu competențe în limba respectivă. Toate excluderile textului integral au fost verificate de un al doilea investigator.

În al doilea val de căutare, aceeași căutare a fost actualizată iterativ folosind aceiași termeni de căutare, căutarea finală fiind la 19 februarie 2019. Acest proces a returnat încă 2215 înregistrări unice. În acest val, numai articolele în limba

engleză au fost incluse pentru revizuirea textului integral (N = 280). Toate excluderile atât la etapa de selecție a titlului și a rezumatului, cât și la etapa de selecție a textului integral au fost verificate de un al doilea investigator.

## 2.2. Extragerea și cartografierea datelor

Instrumentul nostru de extragere a datelor a fost dezvoltat în Microsoft Excel, cu meniuri drop-down pentru elementele categorice și celule cu text liber, după caz. Acesta a fost pilotat pe șase studii incluse, după care au fost aduse îmbunătățiri suplimentare acolo unde a fost necesar. Investigatorii au extras datele din textele complete, evidențind zonele de incertitudine pentru rezolvare prin discuții. Titlurile datelor s-au încadrat în cinci categorii generale:

1Caracteristicile studiului, de ex.ex. obiective, design, cadru

2Caracteristicile eșantionului, ex.ex. interval de vârstă, comorbidități, sex, dimensiunea eșantionului, criteriile de diagnostic

3Detalii ale tratamentului, ex. durata tratamentului, formularea MPH, tratamente concomitente, tratamentul comparator, dacă este relevant

4Potențiale rezultate adverse abordate<sup>1</sup>

5Concluziile studiului, clasificate folosind un sistem "semaforizat" ("Da", "Procedați cu precauție"; "Nu"; "Neclar")

-Pentru studii comparative: Studiul favorizează MPH în ansamblu?

-Pentru studiile necomparative: Autorii concluzionează că MPH este sigură/bine tolerată?<sup>2</sup>

Pentru studiile comparative, dacă comparatorul a fost un alt tratament activ, am codificat rezultatul ca "Da" dacă rezultatul a favorizat MPH sau "Nu" dacă a favorizat o alternativă. În cazul în care nu a existat o diferență clară între comparatori, am codificat rezultatul ca "Da" dacă rezultatul a fost benefic pentru toți comparatorii și "Procedați cu precauție" dacă riscul asociat tuturor tratamentelor a fost scăzut. În toate celelalte cazuri, am codificat rezultatul ca "neclar". În cazul în care comparatorul a fost "fără tratament", am codificat rezultatul ca "Da" numai dacă rezultatul a fost pozitiv mai bun pentru MPH. Pentru studiile care au arătat efecte adverse semnificative ale MPH, am codificat rezultatul ca "Procedați cu precauție", cu excepția cazului în care rezultatul contraindica în mod clar utilizarea MPH, caz în care ar fi codificat ca "Nu". Orice alt rezultat a fost codificat ca "neclar".

Lista completă a rubricilor este prezentată în [Tabelul 1](#): Rubrici ale hărții de date. Fișierul hărții datelor în sine este disponibil în Materiale suplimentare.

Tabel 1. Rubrici ale hărții de date. Rubrici ale hărții de date. NR = neraportat.

Rubrica	Explicație	Intrare
<b>Primul autor, anul</b>	Identificatorul studiului în prima formă autor-date	Text liber
<b>Investigarea efectelor nocive ale utilizării pe termen lung a MPH</b>	A fost investigarea daunelor un obiectiv explicit al studiului?	Obiectiv primar, Obiectiv secundar, Obiectiv neclar, Raportare post-hoc
<b>Proiectarea studiului</b>	Care a fost designul studiului?	Revizuire sistematică, RCT, Cluster RCT, Cross-over RCT, Studiu controlat nerandomizat, Cohortă comparativă, Caz-control aninat, Caz-control, Studiu necomparativ, Cohortă necomparativă, Serie cronologică, Serie de cazuri, Raport de caz, Anchetă, Altele
<b>Proiectarea studiului - Altele (text)</b>	Detalii privind proiectarea studiului, dacă nu se	Text liber

Rubrica	Explicație	Intrare
	specifică altfel	
<b>Studiu referitor la programul de supraveghere ulterioară introducerii pe piață</b>	Dacă studiul a fost sau nu un studiu de supraveghere postcomercializare.	Da/Nu
<b>Centrul</b>	Câte centre fac parte din studiu?	Unic, Multi, NR
<b>Finanțarea studiului</b>	Cum a fost finanțat studiul?	Industrie, Non-Industrie, Neclar, NR
<b>Locația studiului</b>	În ce regiune geografică a avut loc studiul?	America de Nord, America Centrală sau de Sud, Africa, Europa, Orientul Mijlociu, Asia de Sud, Asia Pacific, Australia sau Noua Zeelandă, Multi-region NR
<b>Multi-region</b>	Detalii privind locația studiului, dacă nu se specifică altfel	Text liber
<b>Dimensiunea eșantionului</b>	Dimensiunea totală a eșantionului studiului, inclusiv datele neanalizate	Număr întreg
<b>Acest studiu raportează efecte nocive neuropsihiatrice?</b>	Acest studiu raportează efecte nocive neuropsihiatrice?	Da, Nu (opriți extragerea ulterioară a datelor)
<b>Cadrul studiului</b>	Care a fost cadrul studiului?	Comunitate sau școală, Spital sau clinică, Închisoare/penitenciar, NR
<b>Nivelul de analiză a datelor</b>	Analiza datelor relevante a fost efectuată la nivel de studiu sau la nivel de subgrup?	Nivelul studiului, Nivelul subgrupului
<b>N analizat</b>	Care a fost dimensiunea eșantionului din grupul sau subgrupul analizat	Număr întreg
<b>Durata celui mai frecvent punct de urmărire în ani</b>	Când au fost colectate datele de urmărire?	Număr întreg
<b>Descrierea populației de studiu</b>	Care a fost populația studiată?	Text liber
<b>Criterii de eligibilitate notabile cu impact asupra generalizabilității</b>	Care au fost criteriile de eligibilitate?	Text liber
<b>Categoria de vârstă</b>	Ce vârstă au avut participanții?	= 5, 5-<18, 5-<19, Numai adulți, Numai adolescenți, Mixte, Altă categorie, Neclar sau NR
<b>Categoria de vârstă - alta</b>	Vârsta participanților, dacă nu se specifică altfel	Text liber
<b>Sex/gender</b>	Care a fost compoziția pe sexe a eșantionului?	Numai femei, Numai bărbați, Mixtă (predominant femei), Mixtă (predominant bărbați), Mixtă, NR

<b>Rubrica</b>	<b>Explicație</b>	<b>Intrare</b>
<b>Criterii de diagnosticare a ADHD</b>	Ce criterii au fost utilizate pentru diagnosticarea ADHD?	ICD, DSM, ICD sau DSM, Altele, NR
<b>Subtipuri ADHD</b>	Care a fost componența subtipului ADHD al eșantionului?	Combinat, Inatent, Hiperactiv/impulsiv, Mixt, Altele, NR
<b>Comorbidități notabile ale ADHD 1 (nivel de analiză)</b>	Ce comorbidități notabile, dacă există, au fost raportate? Dacă sunt mai multe, indicați-le pe cele mai notabile.	Anxietate, Spectrul autismului/comunicare, Tulburare bipolară, Depresie, Dischinezie, Tulburare de alimentație, Dizabilitate intelectuală (IQ < 70), Obsesiv-compulsiv, ODD/CD, Psihoză/ halucinații, Convulsii/anomalii EEG, Autovătămare/gânduri/comportamente suicidare, Tulburări de somn, Tulburări specifice de învățare/deficiențe de învățare, Tulburare legată de consumul de substanțe, Ticuri/sindrom Tourette, Altele, NR, Niciuna
<b>Notable ADHD comorbidity 1 -other</b>	If "other" entered for previous heading, specify the most notable comorbidity here.	Free text
<b>Comorbiditate notabilă ADHD 2 (nivel de analiză)</b>	Ce comorbidități suplimentare, dacă există, au fost raportate? Dacă sunt mai multe, introduceți "Mixte".	Anxietate, Spectrul autismului/comunicare, Tulburare bipolară, Depresie, Dischinezie, Tulburare de alimentație, Dizabilitate intelectuală (IQ < 70), Obsesiv-compulsiv, ODD/CD, Psihoză/ halucinații, Convulsii/anomalii EEG, Autovătămare/gânduri/comportamente suicidare, Tulburări de somn, Tulburări specifice de învățare/deficiențe de învățare, Tulburare legată de consumul de substanțe, Ticuri/sindromul Tourette, Altele, Mixte, NR, Niciuna
<b>Comorbiditate notabilă a ADHD 2 - altele</b>	Dacă la rubrica anterioară s-a introdus "Altele" sau "Mixte", introduceți toate celelalte comorbidități raportate.	Text liber
<b>Intervenția</b>	Intervenția MPH investigată a fost combinată cu o altă intervenție?	MPH, MPH + Altele
<b>Intervenție - Altele</b>	Dacă la rubrica anterioară s-a introdus "altele", specificați aici.	Text liber
<b>Tipul de eliberare MPH</b>	Care a fost tipul de eliberare a MPH?	Eliberare imediată, Eliberare modificată, Transdermic, Mixt, Neclar sau NR
<b>Formularea MPH</b>	Care a fost formula MPH?	Concerta XL, Equasym XL, Medikinet XL, Ritalin SR, Ritalin LA, mixt, neclar sau NR
<b>Formatul dozei MPH</b>	Cum a fost cuantificată doza MPH?	Medie, Mediană, Interval, O doză, Altele, NR
<b>Formatul dozei MPH -- altele</b>	Formatul dozei MPH dacă nu se specifică altfel	Text liber
<b>Doza de MPH (numai cifre)</b>	Care a fost doza de MPH?	Numărul dozei

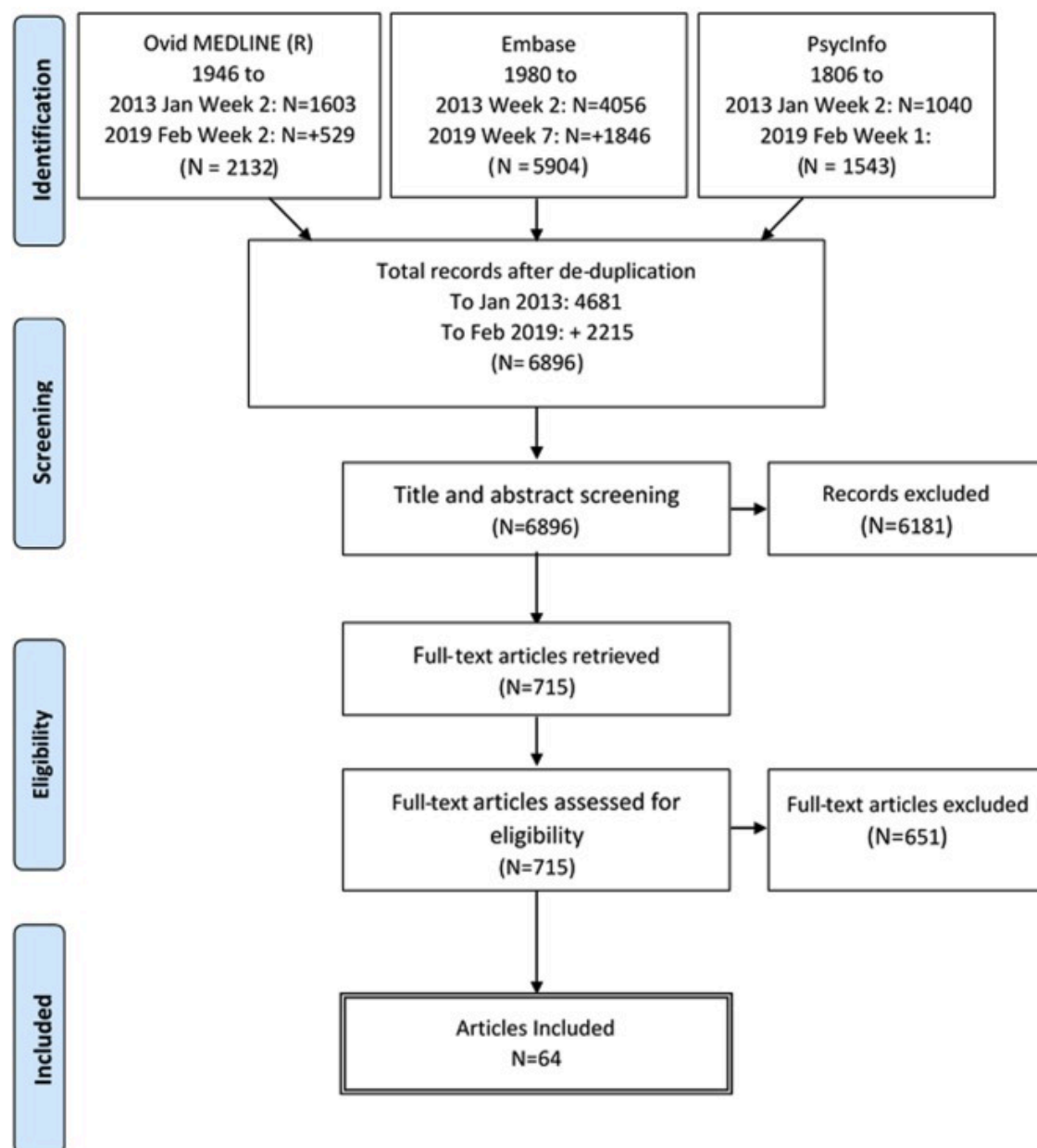
<b>Rubrica</b>	<b>Explicație</b>	<b>Intrare</b>
<b>Unitatea de doză</b>	Care au fost unitățile de doză MPH?	Text liber
<b>Cea mai frecventă durată a tratamentului în luni</b>	Care a fost cea mai frecventă durată a tratamentului în luni?	Număr întreg
<b>Categoria comparatorului</b>	Pentru studiile comparative: care a fost comparatorul?	Fără tratament sau placebo, Alt stimulent, Alt medicament nestimulant, BT, Alt tratament, Mixt, Comparatori multipli, NA (grup unic)
<b>Comparator(i) specific(i) -- atunci când sunt comparatori multipli sau "alt tratament"</b>	Pentru studiile comparative: care a fost comparatorul dacă nu se specifică altfel?	Text liber
<b>Tratament concomitent notabil</b>	Specificați orice tratament concomitent notabil.	Bupropion, Clonidină, Guanfacină, Melatonină, Stabilizator de dispoziție, Altele, Mixte, NR
<b>Tratamente concomitente notabile - Altele</b>	Orice tratamente concomitente notabile, dacă nu se specifică altfel	Text liber
<b>Dispoziție scăzută/depresie</b>		Da/Nu
<b>Anxietate</b>		Da/Nu
<b>Iritabilitate/reactivitate emoțională</b>		Da/Nu
<b>Comportament/idea suicidară</b>		Da/Nu
<b>(Nesuicidare) Autovătămare</b>		Da/Nu
<b>Tulburare bipolară</b>	Acest rezultat	Da/Nu
<b>Psihoză</b>	neropsihiatric potențial a fost investigat sau raportat	Da/Nu
<b>Simptome psihotice</b>	în cadrul studiului?	Da/Nu
<b>Tulburări legate de consumul de substanțe</b>		Da/Nu
<b>Ticuri</b>		Da/Nu
<b>Alte dischinezii</b>		Da/Nu
<b>Convulsii sau anomalii EEG</b>		Da/Nu
<b>Tulburări de somn</b>		Da/Nu
<b>Tulburări vizuale</b>		Da/Nu
<b>Alte rezultate neuropsihiatrice notabile</b>	Rezultat neuropsihiatric potențial investigat, dar nespecificat altfel	Text liber
<b>Favorizează MPH (studii comparative)</b>	Pentru studiile comparative: rezultatul a favorizat MPH?	Da, Nu, Procedați cu prudență, Neclar, NA

Rubrica	Explicație	Intrare
<b>Judecata autorilor cu privire la siguranță (studii necomparative)</b>	Pentru studiile necomparative: care a fost aprecierea autorilor cu privire la siguranță?	Da, Nu, Procedați cu prudență, Neclar, NA
<b>Alte comentarii</b>	Orice alte comentarii	Text liber

În urma extragerii datelor, am utilizat tabele pivot pentru a genera rezumate tabelare ale dovezilor pentru fiecare rezultat. Rezumatele narrative au utilizat informații specifice studiului, după caz.

### 3. Rezultate

Șaizeci și patru de publicații au îndeplinit criteriile noastre de includere, cu ani de publicare variind de la 1971 la 2018. Numerele publicațiilor incluse și excluse în fiecare etapă a procesului sunt date în diagrama PRISMA din Fig. 1.



Descărcați: [Descarcă imagine de înaltă rezoluție \(435KB\)](#)

Descărcați: [Descărcați imaginea în mărime naturală](#)



Fig. 1. Grafic de flux Prisma pentru căutarea în literatură.

Publicațiile au constat în 39 de studii de grup, opt studii de serii de cazuri și 17 studii de caz unic. Am tratat fiecare caz din cadrul unei serii de cazuri ca un element de probă separat și am aplicat criteriile noastre de includere și excludere fiecărui caz. În trei dintre publicațiile seriilor de cazuri ([Kazanci et al., 2015](#); [Schubiner et al, 1995](#); [Sprafkin și Gadow, 1993](#)) două dintre cazurile individuale raportate au îndeplinit criteriile de includere. Prin urmare, harta finală a dovezilor a constat din 67 de elemente de dovezi: 39 de studii de grup și 28 de rapoarte de caz individuale extrase din 25 de publicații. Din cele 39 de studii de grup, am codificat 28 ca modele comparative (inclusiv comparatori categorici și continui) și 11 ca non-comparative.

### 3.1. Caracteristicile studiului

#### 3.1.1. Proiectarea studiilor

Dintre cele 28 de studii comparative, 23 au fost observaționale studii de cohortă, iar cinci au fost studii controlate. Trei dintre studiile controlate au fost Studii controlate randomizate (RCT), iar două au fost studii de provocare tratament-abandon cu serii de timp (vezi [Tabelul 2](#) pentru detalii suplimentare). Dintre cele 11 studii non-comparative de grup, șase au fost studii prospective longitudinale deschise și cinci au fost studii retrospective ([Tabelul 3](#)). Din cele 25 de publicații care au contribuit la cele 28 de rapoarte de caz, opt au fost serii de cazuri cu o temă comună și 17 au fost rapoarte de caz unic ([Tabel 4](#)).

Tabelul 2. Studii comparative. Detalii privind studiile comparative. Pentru "Favorizează MPH", Y = Da; C = Procedați cu prudență; U = Neclar.

		Întrebare privind rezultatele adverse potențiale abordată	N analizat	Durata tratamentului	Măsurarea rezultatului	Favorizează MPH?
<b>N &lt; 1000</b>						
Cohortă	<a href="#">Hecht man et al., 1984</a>	Rezultatele psihiatrice ale adulților tineri în cazul ADHD tratat cu MPH vs netratat	76	36	Evaluare psihiatrică	Y
	<a href="#">Lipkin și colab., 1994</a>	Riscurile medicamentelor de apariție a ticurilor la copiii cu ADHD	122	13-23	Rapoarte tic solicitate	U
	<a href="#">Corkum și colab., 1999</a>	ADHD și MPH ca factori de risc pentru tulburările de somn	172	12	Chestionare privind somnul	U
	<a href="#">Paternite et al., 1999</a>	Dispoziție, anxietate, suicidalitate, psihoză, SUD la vârsta adultă tânără	97	30	Evidența graficului	C
	<a href="#">Ghuman și colab., 2001</a>	Evenimente adverse asociate tratamentului în MPH vs alte stimulente la preșcolari	27	24	AE	U
	<a href="#">Hemmer și colab., 2001</a>	MPH ca risc de convulsii în ADHD	205	<12	Înregistrări de sechestru	C

	Întrebare privind rezultatele adverse potențiale abordată	N analizat	Durata tratamentului	Măsurarea rezultatului	Favorizează MPH?
	<b>Varley și colab., 2001</b> Apariția Tic	517	16	AE	U
	<b>Huss et al., 2008</b> Utilizarea nicotinei în ADHD tratat cu MPH vs netratat	215	27	Interviu de diagnosticare	U
	<b>Mannuzza et al., 2008</b> Vârsta la inițierea tratamentului cu stimulente și SUD ca rezultat în ADHD	176	23	Urmărire de către clinicieni	Y
	<b>Gau și Chiang, 2009</b> ADHD și MPH ca factori de risc pentru tulburările de somn	281	20	Chestionare privind somnul	U
	<b>Ginsberg și colab., 2015</b> Rezultatele SUD în cazul deținuților adulți de sex masculin cu ADHD tratați cu MPH	25	36	Scări de evaluare SUD	Y
	<b>Haynes și colab., 2015</b> Reacții adverse pentru MPH vs atomoxetină în ADHD	704	24	AE	Y
	<b>Kittel-Schneider și colab., 2016</b> ADHD și durata tratamentului MPH ca predictor ai stresului la adulții cu ADHD	70	12	Scala de autoevaluare	U
	<b>Hammersness și colab., 2017</b> Riscul de SUD la tinerii cu ADHD tratați cu stimulente	211	13	Scala de evaluare SUD	Y
	<b>Schranter și colab., 2018</b> Efectele pe termen lung ale expunerii la stimulente asupra răspunsului fluxului sanguin cerebral la metilfenidat și comportament în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție	91	72	Scări de autoevaluare pentru depresie, anxietate, SUD	C
	<b>Riddle și colab., 1995</b> Efecte ale întreruperii și reînțeleperii tratamentului cu MPH asupra ticurilor	5	12	Scări de evaluare a ticurilor	C
Serii cronologice	<b>Nolan și colab., 1999</b> Renunțarea la medicația stimulentă în timpul terapiei pe termen lung la copiii cu ADHD comorbid și tulburare de tic	19	51	Scale de evaluare a ticurilor	U

		Întrebare privind rezultatele adverse potențiale abordată	N analizat	Durata tratamentului	Măsurarea rezultatului	Favorizează MPH?
RCT	<b>Quinn și Rapoport, 1975</b>	Rezultatele MPH vs imipramină și niciun tratament asupra anxietății	73	12	Scări de evaluare	U
	<b>Hechtman și colab., 2004</b>	MPH-moderarea terapiei nonfarmacologice adjuvante asupra stării emoționale	103	36	Scări de autoevaluare	Y
	<b>Philipsen și colab., 2015</b>	MPH-moderarea efectelor terapiei nonfarmacologice adjuvante asupra dispoziției	419	12	Scala de autoevaluare	U
<b>N &gt; 1000</b>						
Cohortă	<b>Cortese și colab., 2015</b>	Siguranța MPH și a atomoxetinei	2331	>12	AEs	Y
	<b>Jerrell și colab., 2014</b>	Tulburarea bipolară ca rezultat al ADHD	22,797	17	Coduri ICD	U
	<b>Steinhausen și Bisgaard, 2014</b>	Factori de risc de medicație pentru SUD în ADHD	20,742	36	Coduri ICD	Y
	<b>Shyu și colab., 2015</b>	ADHD și MPH ca factori de risc pentru diagnosticarea ulterioară a schizofreniei	146,098	12	Coduri ICD	C
	<b>Lee, 2016</b>	ADHD și medicația ca factori de risc pentru diagnosticarea ulterioară a depresiei	142,160	12	Coduri ICD	Y
	<b>Wang și colab., 2016a</b>	ADHD și medicația ca factori de risc pentru diagnosticarea ulterioară a tulburării bipolare	289,840	12	Coduri ICD	Y
	<b>Huang și colab., 2018</b>	Riscul de tentative de suicid la adolescenții și adulții tineri cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție: un studiu longitudinal la nivel național	20,574	12	Coduri ICD	Y
	<b>Liang și colab., 2018</b>	ADHD și MPH ca factori de risc pentru suicid	84,898	12	Coduri ICD	Y

Tabelul 3. Studii necomparative. Detalii privind studiile necomparative. Pentru "MPH sigur?": Y = Da; C = Procedeți cu prudență; U = Neclar.

		Întrebare privind rezultatele adverse potențiale abordată	N analizat	Durata tratamentului (luni)	Măsura rezultatului	MPH sigur?
<b>MODELE RETROSPECTIVE:</b>						
Revizuirea diagramelor	<b>Cherlan d și Fitzpatr ick, 1999</b>	Rata efectelor secundare psihotice la copiii tratați cu stimulente	98	21	AE	C
	<b>Fosi et al., 2013</b>	Siguranța MPH la copiii cu ADHD + epilepsie severă	18	12	Frecvența convulsiilor	Y
	<b>Mulas și colab., 2014</b>	Managementul farmacologic al ADHD cu MPH și ATX într-un context de epilepsie	17	24	EEG	C
Follow-up	<b>Weiss și colab., 1975</b>	Tratamentul cu MPH ca factor de risc pentru convulsii	22	60	EEG	Y
	<b>Edvinss on și Ekseliu s, 2018</b>	Tolerabilitatea și siguranța pe termen lung a tratamentului farmacologic al tulburării de deficit de atenție/hiperactivitate la adulți	46	72	AE	Y
<b>MODELE PROSPECTIVE:</b>						
Studiu longitudinal cu etichetă deschisă	<b>Gucuye ner și colab., 2003</b>	Tratamentul cu MPH ca factor de risc pentru convulsii	119	12	EEG	Y
	<b>Wilens și colab., 2005</b>	Efecte adverse ale tratamentului cu MPH la copii	228	21	AE	Y
	<b>Atzori et al., 2009</b>	Evenimente adverse care afectează respectarea tratamentului cu MPH	134	36	AE	Y
	<b>Torgers en et al., 2012</b>	SUD comorbid sub tratament stimulant pe termen lung al ADHD	52	41	Coduri DSM-IV	Y
	<b>Kutlu și colab., 2017</b>	Efectele MPH asupra dereglementării emoționale	118	12	Scala de autoevaluare	Y
<b>Extensie de studiu cu etichetă deschisă</b>	<b>Gadow și colab., 1999</b>	MPH ca factor de risc pentru exacerbarea ticurilor la tinerii cu ADHD + tulburare de tic	34	24	Scale de evaluare a ticurilor	C

Tabelul 4. Rapoarte de caz și rezultate. Rapoarte de caz, cu rezultatele adverse potențiale raportate. Semnele de control indică care dintre cele 10 rezultate neuropsihiatrice au fost investigate sau raportate în studiul respectiv. Pentru "MPH sigur?": Y = Da; C = Procedați cu prudență; N = Nu; U = Neclar.

	Studiu	Dispoziție scăzută/depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Ticuri și alte dischinezii	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn	MPH este sigur?
<b>Copii/adolescenți</b>												
Fată hiperkinetică în vârstă de 15 ani (cazul 3)	Lucas și Weiss, 1971						✓					C
Băiat cu comportament hiperactiv	Weiner et al., 1978						✓	✓				N
Băiat cu ADHD	Rosenfeld, 1979	✓		✓	✓		✓					U
Băiat cu ADHD	Goyer și colab., 1979							✓				U
Băiat cu comportament hiperactiv (cazul 1)	Young, 1981						✓					N
Băiat geamăn cu hiperactivitate și sindrom Tourette (cazul "DV")	Waserman și colab., 1983								✓			U
Băiat cu ADHD + dependență	Jaffe, 1991							✓				C
2 băieți cu ADHD (pacienții A și B)	Sprafkin și Gadow, 1993								✓			C
Băiat cu ADHD	Garland, 1998	✓			✓			✓			✓	C
Băiat cu ADHD	Ickowicz, 2002									✓		Y
Băiat cu ADHD	Gross-Tsur et al., 2004						✓					N
Băiat cu ADHD	Rashid și Mitelman, 2007						✓					N
Fată cu ADHD	Schertz și Steinberg, 2008									✓		C
Băiat cu ADHD (cazul "Matthew")	Chamas și colab., 2014						✓					C
Băiat cu ADHD	Eryilmaz și colab., 2014				✓							U
2 băieți cu ADHD (cazurile 2 & 3)	Kazanici și colab., 2015								✓			C
Băiat cu ADHD	Erkuran și colab., 2016				✓							C
Băiat cu ADHD	Ekinci și colab., 2017						✓					C
Băiat cu ADHD	Villaforte-Trisolini și colab., 2017										✓	U
Băiat cu ADHD	Socanski și colab., 2018									✓		Y
<b>Adulți</b>												
Bărbat în vârstă de 23 de ani cu ADD de tip rezidual (cazul 3)	Khantian și colab., 1984							✓				Y
2 bărbați cu ADHD + dependență de alcool (cazurile 1 & 3)	Schubiner și colab., 1995							✓				Y

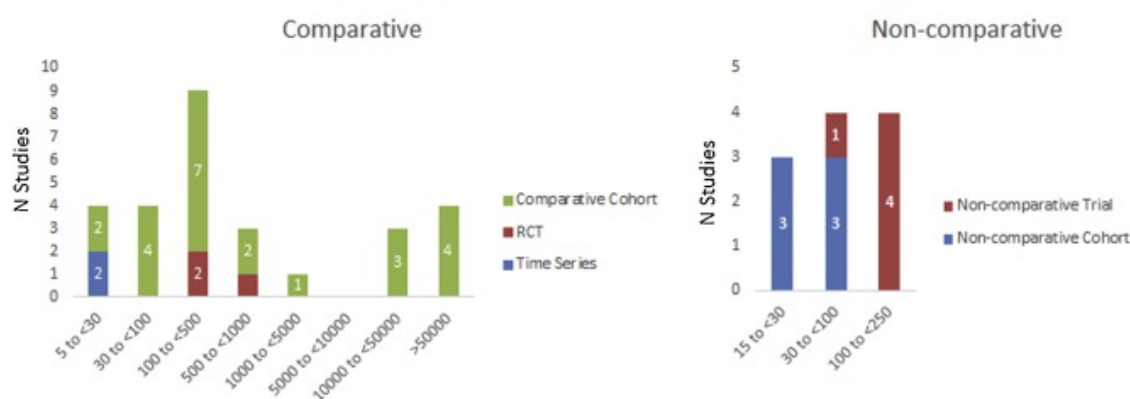
Studiu	Dispoziție scăzută/depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Ticuri și alte dischinezii	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn	MPH este sigur?
Femeie cu ADHD + bulimie, bipolară	✓	✓			✓		✓			✓	Y
Guerdjikova și McElroy, 2013											
Bărbat cu ADHD + dependență de cocaină							✓				Y
Imbert și Colab., 2013											
Femeie cu ADHD						✓		✓			U
Lee, 2016											

Investigarea daunelor potențiale ale tratamentului cu MPH a fost obiectivul principal în toate studiile necomparative și în toate studiile de caz, cu excepția unuia. Cu toate acestea, în 9 (23%) dintre studiile comparative, investigarea daunelor a fost un obiectiv secundar. În majoritatea acestora (7/9), obiectivul principal a fost investigarea rezultatelor neuropsihiatrice pe termen lung la copiii, adolescenții sau adulții cu ADHD, tratamentul cu MPH fiind un potențial modificador al rezultatelor (a se vedea Fig. S1.1 pentru un rezumat al modelelor și obiectivelor studiilor, defalcate pe tip de studiu).

### 3.1.2. Mărimea eșantioanelor

Dimensiunile eșantioanelor din studiile comparative au variat de la N = 5 la 289 840, cele mai mici două fiind modele de serii temporale în cadrul subiectului. Toate cele mai mari opt studii au utilizat baze de date naționale/statale. Pentru studiile de grup necomparative, dimensiunea eșantioanelor a variat de la N = 18 la 228. Pentru histogrammele mărimii eșantionului, consultați Fig. 2.

Sample sizes (N analysed)



Descărcați: Descarcă imagine de înaltă rezoluție (160KB)

Descărcați: Descărcați imaginea în mărime naturală

Fig. 2. Histograme ale mărimii eșantioanelor pentru (stânga) studiile comparative și (dreapta) studiile de grup non-comparative, defalcate în funcție de concepția studiului. Numerele în alb indică numărul de studii.

### 3.1.3. Participanți

#### 3.1.3.1. Vârsta și sexul

Majoritatea studiilor au fost efectuate pe copii și/sau adolescenți, uneori extinzându-se până la vârsta adultă tânără până la momentul rezultatelor raportate. Compoziția de vârstă și sex a studiilor de grup este prezentată în Fig. S1.2. Douăzeci și două dintre rapoartele de caz au fost de copii sau adolescenți (20 bărbați), iar șase au fost de adulți (patru bărbați).

#### 3.1.3.2. Diagnoses

Termenii de diagnostic au reflectat schimbarea definițiilor și terminologiei pentru ADHD pe parcursul intervalului extins de date de publicare (1971-2018) ale studiilor incluse. În studiile în care diagnosticul inițial a fost făcut înainte de 1980, termenul de diagnostic a reflectat eticheta DSM-II "reacție hiperkinetică a copilăriei" ("hiperactiv"; "hiperactivitate"; "hiperkinizie"). Două publicații au utilizat termenul de tulburare de deficit de atenție (ADD), introdus în DSM-III în 1980. Studiile în care diagnosticul a fost pus după introducerea termenului ADHD în DSM-III-R au utilizat acest termen (a se vedea Fig. S1.3).

Criteriile de diagnosticare a ADHD nu au fost adesea raportate; atunci când au fost, în toate studiile, cu excepția unuia, acestea au fost fie criteriile DSM, fie criteriile ICD (a se vedea Fig. 5, panoul B). Douăzeci și patru dintre studiile de grup au utilizat criteriile DSM, variind de la DSM-II la DSM-IV-TR, în timp ce șase studii au utilizat codurile ICD. Douăsprezece studii de grup au raportat subtipuri de ADHD. Opt rapoarte de caz s-au referit la criteriile DSM (DSM-III până la DSM 5). Trei rapoarte de caz au specificat un subtip.

### 3.1.3.2.2. Tulburări comorbide

Nu toate cele 39 de studii de grup au raportat prezența sau absența tulburărilor comorbide. Din cele 25 care au făcut-o, doar unul a exclus participanții cu comorbidități ([Hammerness et al., 2017](#)). Restul au raportat cel puțin o tulburare comorbidă în eșantionul lor, iar 12 au raportat două sau mai multe comorbidități. Șapte studii de grup au investigat cazuri de ADHD cu comorbidități specifice: trei cu epilepsie ([Fosi et al, 2013](#); [Gucuyener et al, 2003](#); [Mulas et al, 2014](#)); trei cu o tulburare stică ([Gadow et al, 1999](#); [Nolan et al., 1999](#); [Riddle et al, 1995](#)); și una de [Kutlu et al. \(2017\)](#), de cazuri cu tulburare opozițională provocatoare (ODD) sau tulburare de conduită comorbidă (CD). Treisprezece dintre studiile de caz au raportat comorbidități: unul a raportat că nu au existat tulburări comorbide, opt au raportat o tulburare comorbidă, iar patru au raportat mai mult de una.

Turba ODD sau tulburarea de conduită CD a fost cel mai frecvent raportată ca prima sau cea mai prevalentă comorbiditate, urmată de tulburare anxioasă sau Sindromul Tourette, și tulburarea anxioasă. Aceste tulburări au fost, de asemenea, cele mai frecvent raportate tulburări comorbide în general ([Tabelul 5](#)).

Tabelul 5. Comorbidități. Comorbidități specifice raportate, cu 1) numărul de studii care raportează fiecare tulburare comorbidă și 2) numărul de studii care raportează tulburarea respectivă ca fiind singura sau cea mai prevalentă tulburare comorbidă. Tulburările comorbide enumerate în ordinea rangului numărului de studii care raportează tulburarea respectivă.

Comorbiditate	N studii care raportează ca comorbiditate	N studii care raportează ca fiind singura comorbiditate sau cea mai prevalentă comorbiditate
ODD/CD	15	11
Ticuri/ sindromul Tourette	11	6
Anxietate	11	3
Tulburări legate de consumul de substanțe	7	4
Depresie	7	1
Dizabilitate intelectuală (IQ < 70)	7	1
Spectrul autist/comunicare	6	0
Convulsii/anomalii EEG	5	4
Tulburare bipolară	3	1
Psihoză/ halucinații	3	1

Comorbiditate	N studii care raportează ca comorbiditate	N studii care raportează ca fiind singura comorbiditate sau cea mai prevalentă comorbiditate
Dificultate specifică de învățare/dificultate de învățare	3	1
Obsesiv compulsiv	2	1
Tulburări de personalitate	2	1
Tulburări de personalitate	1	1
Tulburări alimentare	1	0
Tulburări de somn	1	0
Tulburare de hrănire	1	0
Tulburări ale abilităților motorii	1	0
Tulburări de dispoziție	1	0

### 3.1.4. Predictorii ai rezultatelor

#### 3.1.4.1. Tratamentul cu MPH

Tipul de formulă de eliberare a MPH (de exemplu, eliberare imediată sau modificată) a fost adesea neraportat, neclar sau raportat ca mixt (vezi Fig. S1.4).

În 24 din cele 67 de studii, tipul de eliberare a MPH a fost specificat în mod clar, iar în 50 de studii, a fost raportată doza. Cea mai frecventă durată de tratament cu MPH estimată în studii a variat de la 1 la 6 ani<sup>3</sup> (Vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Durata tratamentului. Cea mai frecventă durată estimată a tratamentului cu MPH în studiile incluse, rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de ani.

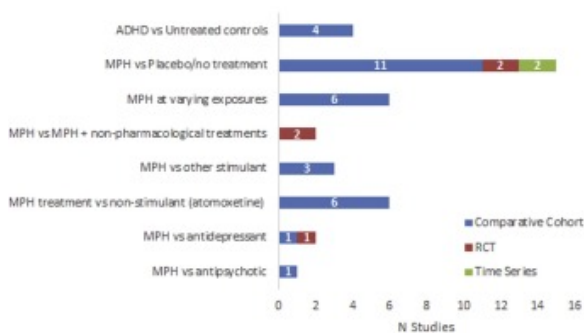
Durata cea mai frecventă a tratamentului cu MPH	N total studii	N studii de grup	N rapoarte de caz
1 an	32	23	9
2 ani	13	7	6
3 ani	8	5	3
4 ani	3	1	2
5 ani	6	1	5
6 ani	5	2	3

#### 3.1.4.2. Comparatori

Comparatorii au fost foarte variați (vezi Fig. 3). Cincisprezece dintre studiile comparative au avut comparatori multipli. Doisprezece studii au inclus comparații sau contraste cu alte tratamente farmacologice, inclusiv alte stimulante (3 studii) și non-stimulantul atomoxetină (6 studii). Multe studii au comparat rezultatele după tratamentul cu MPH pe termen lung cu rezultatele după nici o expunere sau mai puțină expunere la tratamentul cu MPH. Șase dintre acestea au utilizat măsuri continue ale expunerii la tratament (MPH și/sau alt tratament), de exemplu durata sau doza, ca predictorii ai rezultatelor. Comparatorii pentru fiecare studiu comparativ sunt prezentați în Tabelul 7.



### Comparators



Descărcați: Descarcă imagine de înaltă rezoluție (96KB)

Descărcați: Descărcați imaginea în mărime naturală

Fig. 3. Comparatori utilizați în studiile comparative. Numerele se referă la numărul de studii care utilizează comparatorul respectiv. Numerele însumează mai mult decât numărul de studii comparative (N = 28), deoarece 15 studii au utilizat comparatori multipli.

Tabelul 7. Desene și rezultate ale studiilor comparative. Comparatori cu MPH utilizați în proiectarea studiilor comparative și rezultatele neuropsihiatrice adverse potențiale investigate. Panoul superior: studii care compară efectul tratamentelor care includ MPH cu tratamente alternative fără MPH. Panoul inferior: studii care includ comparații între diferite tratamente, toate incluzând tratamentul cu MPH. Abrevieri: RCT = Randomized Control Trial; nRCT = non-Randomized Control Trial; CC = Comparative Cohort). BT = terapie comportamentală; MPT = terapie multimodală psihosocială; ACT = terapie de control atențional \*Studii care au inclus mai mult de un comparator. Semnele de selectare indică care dintre cele 10 rezultate neuropsihiatrice au fost investigate sau raportate în studiul respectiv.

STUDII COMPARATIVE														
	Număr de studii	Studiu	Design	Stare de spirit scăzută/Depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidală	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Tulburări de mișcare	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn	
MPH vs Placebo/nu tratament	15	Quinn și Rapoport, 1975 *	RCT		✓									
		Hechtman et al., 1984 *	CC	✓	✓		✓		✓	✓				
		Riddle et al., 1995	TS									✓		
		Corkum et al., 1999	CC											✓
		Nolan et al., 1999	TS									✓		
		Hemmer et al., 2001	CC										✓	
		Gau și Chiang, 2009 *	CC											✓
		Huss et al., 2008	CC								✓			
		Jerrell et al., 2014	CC						✓					
		Steinhausen și Bisgaard, 2014 *	CC								✓			
		Ginsberg et al., 2015	CC								✓			
		Philipsen et al., 2015 *	RCT	✓										
		Shyu et al., 2015	CC							✓				

## STUDII COMPARATIVE

	Număr de studii	Studiu	Design	Stare de spirit scăzută/Depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Tulburări de mișcare	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn	
MPH vs MPH în combinație cu tratamente non-farmacologice	2	Wang et al., 2016a *	CC					✓						
		Schra ntee et al., 2018	CC	✓	✓									
		Hecht man și colab., 2004	RCT	✓	✓									
		Philip sen et al., 2015 *	RCT	✓										
		Patern ite et al., 1999	CC	✓	✓		✓		✓	✓				
MPH la diferite expuneri (vârsta la inițierea tratamentului; durata tratamentului; doza; răspunsul la tratament)	6	Mann uzza et al., 2008	CC							✓				
		Kittel-Schne ider și colab., 2016	CC		✓									
		Schra ntee et al., 2018	CC	✓	✓					✓				
		Liang și colab., 2018	CC				✓							
		Huang și colab., 2018	CC						✓					
		Lipkin și colab., 1994	CC									✓		
MPH vs alt stimulent (dexamfetamină, pemoline, adderall)	3	Ghum an și colab., 2001	CC	✓	✓	✓					✓		✓	
		Varley et al., 2001	CC									✓		
		Cortes e et al., 2015	CC	✓		✓	✓		✓				✓	✓
		Hayne s et al., 2015	CC											✓
Tratamentul MPH vs non-stimulant (atomoxetină)	6	Lee, 2016	CC	✓										
		Wang et al., 2016a *	CC						✓					
		Wang et al., 2016a *	CC											
		Liang și colab., 2018	CC				✓							
		Huang și colab., 2018	CC						✓					
		Quinn și Rapoport, 1975 *	RCT			✓								
MPH vs antidepresiv	2	Steinh ausen și Bisgaard, 2014 *	CC							✓				
		Steinh ausen și Bisgaard, 2014 *	CC							✓				

## STUDII COMPARATIVE

	Număr de studii	Studiu	Design	Stare de spirit scăzută/Depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Tulburări de mișcare	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn	
ADHD vs controale netratate	4	Hechtman et al., 1984	CC	✓	✓		✓		✓	✓				
		Gau și Chian g, 2009 *	CC											✓
		Huang și colab., 2018	CC					✓						
		Hamm ernes et al., 2017	CC							✓				

## 3.1.5. Categoriile de rezultate

Instrumentul nostru de extragere a datelor avea 15 rubrici pentru potențiale rezultate adverse, inclusiv *alte rezultate neuropsihiatrice notabile* (Tabelul 1). Nu am găsit niciun studiu care să investigheze *autovătămarea non-suicidă* ca rezultat al tratamentului MPH pe termen lung. Titlul nostru "tulburări vizuale" a fost conceput pentru a înregistra studiile în care au fost investigate tulburările vizuale de origine neurologică. Cu toate acestea, singurele studii în care au fost raportate tulburări vizuale au fost cele în care raportul a sugerat că acestea au fost mai bine categorisite ca simptome de tip psihotic. Categoriile de rezultate pentru studiile comparative sunt prezentate în Tabelul 7 și pentru studiile non-studii comparative în Tabelul 8.

Tabelul 8. Studii noncomparative și rezultate. Proiectarea studiilor comparative și rezultatele adverse raportate. Semnele de selectare indică care dintre cele 10 rezultate neuropsihiatrice au fost investigate sau raportate în studiul respectiv.

## STUDII NECOMPARATIVE

	Studiu	Dispoziție scăzută/depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Tulburări de mișcare	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn
<b>Proiecte retrospective</b>											
revizuirea retrospectivă a fișelor	Cherland și Fitzpatrick, 1999					✓	✓				
	Fosiet al., 2013									✓	
	Mulas et al., 2014									✓	
urmărire retrospectivă	Weiss și colab., 1975									✓	
	Edvinsson și Ekselius, 2018	✓	✓	✓						✓	✓
<b>Proiecte retrospective</b>											
Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	Gucyener și colab., 2003									✓	
	Wilens et al., 2005			✓					✓		✓
	Atzori et al., 2009			✓					✓		✓
	Torgersen et al., 2012							✓			
	Kutlu et al., 2017	✓	✓	✓							

## STUDII NECOMPARATIVE

	Studiu	Dispoziție scăzută/depresie	anxietate	Iritabilitate/reactivitate emoțională	Comportament/idea suicidară	Tulburare bipolară	Psihoză sau simptome psihotice	Tulburări legate de consumul de substanțe	Tulburări de mișcare	Convulsii sau anomalii EEG	Tulburări de somn
Extensie prospectivă RCT cu etichetă deschisă	Gadow și colab., 1999	✓	✓						✓		

În timpul extragerii datelor, a devenit evident că întrebările de cercetare abordate de studiile de grup se împart în două mari tipuri. Primul tip a cuprins întrebări privind siguranța sau tolerabilitatea tratamentului cu MPH pe termen lung (>12 luni) prin măsurarea *evenimentelor/efectelor adverse* (AE) în timpul tratamentului cu MPH pe termen lung. În acest grup au fost incluse studii care au investigat riscul de *exacerbarea* anumitor afecțiuni preexistente sau factori de risc, de exemplu, un istoric de ticuri sau izbucniri. Al doilea tip a cuprins întrebări privind rezultatele pe termen lung pentru participanții care au primit sau primesc în continuare tratament MPH pe termen lung. Scopul principal al unora dintre aceste studii a fost de a investiga beneficiile potențiale pe termen mediu și lung ale tratamentului MPH pe termen lung pentru aceste rezultate, în timp ce pentru alții a fost de a stabili riscul pe termen lung. Prin urmare, am adăugat o variabilă *post hoc* la harta dovezilor în care am clasificat studiile de grup în aceste categorii (vezi Fig. S1.5). Unele studii s-au încadrat într-o zonă gri între cele două, fiind studii ale rezultatelor neuropsihiatrice pe termen mediu imediat după o perioadă de tratament MPH. În aceste cazuri, doi cercetători s-au consultat cu privire la categorizare, iar decizia a fost luată pe baza naturii întrebării principale a studiului.

Studiile AE au fost un amestec de modele comparative și non-comparative, inclusiv extensii deschise ale eșecurilor clinice. În aceste studii de siguranță/tolerabilitate, efectele adverse înregistrate sau solicitate au fost adesea diverse, dar studiile au îndeplinit criteriile noastre de includere numai dacă efectele au inclus cel puțin un efect neuropsihiatric. În *Rezultate* studii, dovezile privind potențialele efecte adverse sau rezultate au fost furnizate prin evaluarea simptomelor neurologice, psihiatrice sau comportamentale. Măsurile utilizate pentru evaluarea simptomelor în aceste studii au inclus atât scale de evaluare a simptomelor generale, cât și specifice; coduri ICD; și markeri obiectivi (de exemplu, monitorizarea ticurilor; EEG).

### 3.2. Rezumate ale constatărilor în funcție de comparatorii farmacologici

În continuare sunt rezumate constatăriile studiilor care au comparat tratamentul pe termen lung cu MPH cu alte tratamente farmacologice.

#### 3.2.1. Atomoxetina

Dintre cele șase studii care au inclus o comparație cu atomoxetina, două au fost investigații ale efectelor adverse ale tratamentului. Într-un studiu mare farmacovigilență, Cortese et al. (2015) au găsit semnificativ mai puține EA neuropsihiatrice în general pentru MPH decât pentru Atomoxetină<sup>4</sup>. Haynes et al. (2015) au investigat factorii de predicție a agravării severității ADHD și au măsurat o serie de AE la tratamentul cu MPH și atomoxetină; iar acestea au inclus AE de somn<sup>5</sup>. Am codificat rezultatul acestui studiu ca *Neclar*. Celelalte trei studii au utilizat baze de date naționale mari și fiecare a luat în considerare un rezultat specific pe termen lung: Lee et al. (2016) au investigat tulburarea dispoziției<sup>6</sup>; Wang et al. (2016a), au considerat tulburarea bipolară<sup>7</sup> și Liang et al. (2018) au considerat comportamentul suicidar.<sup>8</sup> Pentru toate cele trei rezultate, deoarece nici tratamentul cu MPH, nici cel cu atomoxetină nu au fost asociate cu creșterea riscului, iar tratamentul pe termen lung cu MPH a fost asociat cu reducerea riscului, am codificat aceste rezultate ca *Favorabil MPH*.

Am concluzionat că sunt necesare studii mari suplimentare pentru a evalua riscurile și / sau beneficiile pe termen lung ale MPH vs atomoxetină în ceea ce privește alte rezultate neuropsihiatrice pe termen lung.

#### 3.2.2. Alte stimulente

Trei studii au comparat MPH cu alte stimulante (e.ex. dexamfetamină; pemoline; Adderall). Două au investigat apariția ticurilor (Lipkin et al., 1994; Varley et al., 2001), și a comparat MPH cu dexamfetamina și pemolina. În timp ce ratele de

aparitiie a ticurilor au fost scăzute în ambele studii, niciun studiu nu a constatat o diferență semnificativă în ceea ce privește ratele de apariție a ticurilor între stimulente. Am codificat rezultatele studiului Lipkin și colab. ca *Unclear*. Copiii din studiul mai mare efectuat de Varley et al. au exclus copiii cu antecedente de ticuri și am codificat rezultatele studiului mai mare al lui Varley et al. ca *Procedeți cu precauție* pentru această populație. Ghuman et al. (2001) au investigat EA, inclusiv ticurile, la preșcolari (N = 27) tratați cu MPH, *Adderall* și dexametamină. Deoarece rata AE a fost în general ridicată pentru toate cele trei stimulente, fără diferențe semnificative între stimulente, am codificat rezultatul pentru siguranța comparativă a MPH ca *În neclar*. Concluzionăm că baza de dovezi *bază* pentru siguranța relativă a MPH față de alte stimulente în ceea ce privește ticurile este slabă, la fel ca baza de dovezi pentru siguranța sa relativă la preșcolari.

### 3.2.3. Alți comparatori farmacologici

Două studii au comparat MPH cu medicamente care nu sunt indicate în principal pentru ADHD. Într-un RCT deschis, Quinn și Rapoport (1975) au investigat anxietatea la un eșantion de băieți după un an de tratament cu MPH, antidepresivul *imipramina*, sau placebo și nu a găsit diferențe semnificative în anxietate între niciun tratament.<sup>9</sup> Am codificat acest rezultat ca *Neclar*. Folosind o bază de date mare la nivel național, Steinhausen și Bisgaard (2014) a investigat SUD ca rezultat în urma tratamentului cu oricare dintre MPH, *antipsihotic* tratament, tratament antidepresiv sau tratament mixt, și au constatat un beneficiu pentru MPH, dar opusul pentru *tratamentele antipsihotic* și antidepresiv. Am codificat rezultatele lor ca *Favorabil MPH*.

Am concluzionat că, pentru majoritatea rezultatelor neuropsihiatrice, baza de dovezi este slabă în ceea ce privește siguranța relativă a MPH pe termen lung față de medicamentele care nu sunt indicate în principal pentru ADHD.

## 3.3. Rezumate ale constatărilor în funcție de rezultatul advers

Dovezile privind fiecare rezultat advers potențial sunt rezumate mai jos. Codurile pentru rezultatele sau concluziile autorilor pentru fiecare studiu sunt prezentate în coloanele finale ale [Tabelul 2](#), [Tabelul 3](#), [Tabelul 4](#). Rezumatele narative detaliate sunt prezentate în S2, inclusiv detalii privind scalele de evaluare utilizate.

### 3.3.1. Dispoziție scăzută sau depresie

Paisprezece studii au raportat starea de spirit scăzută sau depresia ca un rezultat advers potențial al tratamentului pe termen lung cu MPH: opt studii comparative, trei studii non-comparative și trei rapoarte de caz. Dovezile privind dispoziția scăzută/depresia sunt rezumate în [Tabelul 9](#).

Tabelul 9. Stare de spirit scăzută/depresie. Studii care raportează starea de spirit scăzută sau depresia ca potențial rezultat advers.

#### DISPOZIȚIE SCĂZUTĂ/DEPRESIE

	Studiu	N	Designul studiului	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsură
<i>Studii comparative:</i>						
	<a href="#">Lee, 2016</a>	142,160	Cohortă	Atomoxetină	Copii și adulți tineri cu ADHD diagnosticați înainte de vârsta de 20 de ani și controale potrivite	Coduri ICD-9-CM pentru MDD
Favorizează MPH	<a href="#">Cortese et al., 2015</a>	2331	Cohortă	Atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea de sex masculin	AEs*
	<a href="#">Hechtman et al., 2004</a>	103	RCT	MPH + BT și MPH + control atențional	Copii și tineri cu ADHD	CDI

**DISPOZIȚIE SCĂZUTĂ/DEPRESIE**

	Studiu	N	Designul studiului	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsură
	<a href="#">Hechtman et al., 1984</a>	76	Cohortă	ADHD netratat și controale netratate	Adulți cu ADHD	SADS, SCL-90
	<a href="#">Paternite et al., 1999</a>	97	Cohortă	Doza MPH, durata, răspunsul	Bărbați adulți tineri cu ADHD	SADS-L, MMPI
	<a href="#">Ghuman et al., 2001</a>	27	Cohortă	Dexamfetamină și Adderall	Preșcolari cu ADHD, majoritatea bărbați	SERF (reacții adverse)
Neclar	<a href="#">Schantee și colab., 2018</a>	91	Cohortă	Fără tratament; debut tardiv vs debut precoce al tratamentului	Adulți cu antecedente de ADHD	BDI
	<a href="#">Philipsen et al., 2015</a>	419	RCT	MPH + terapie, MPH + management clinic, Placebo + terapie, Placebo + management clinic	Adulți cu ADHD	BDI
<b>Studii necomparative:</b>						
	<a href="#">Kutlu și colab., 2017</a>	118	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Băieți cu ADHD + CD/ODD	CBCL
MPH sigur	<a href="#">Edvinsson și Ekselius, 2018</a>	112	Cohortă retrospectivă	-	Adulți cu ADHD	AE
	<a href="#">Gadow și colab., 1999</a>	34	Extensie prospectivă cu etichetă deschisă	-	Copii și tineri cu ADHD + ticuri/TS, majoritatea bărbați	CSI-3R
<b>Rapoarte de caz:</b>						
MPH sigur	<a href="#">Guerdjikova și McElroy, 2013</a>	1	Raport de caz	-	Femeie cu bulimie, ADHD, bipolaritate	
Prudență	<a href="#">Garland, 1998</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD și abuz de MPH intranasal	
Neclar	<a href="#">Rosenfeld, 1979</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	

\*

denotă o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de comparator.

Câteva dintre studiile de grup au furnizat dovezi în favoarea MPH cu privire la starea de spirit scăzută/depresie. Acestea au inclus trei studii comparative la copii și adulți tineri: două studii de cohortă mari cu eșantioane de >1000 ([Cortese et al, 2015](#); [Lee et al, 2016](#)) și un RCT ([Hechtman et al., 2004](#)). De asemenea, a inclus trei studii non-comparative ([Edvinsson și Ekselius, 2018](#); [Gadow et al, 1999](#); [Kutlu et al., 2017](#)). Cu toate acestea, dovezile din cinci studii comparative mai mici (N < 1000) au fost neclare ([Ghuman et al, 2001](#); [Hechtman et al, 1984](#); [Paternite et al., 1999](#); [Philipsen et al, 2015](#); [Schantee et al., 2018](#)). Un studiu de caz a indicat necesitatea precauției în cazul unui tânăr care abuzează de MPH ([Garland, 1998](#)). Concluzionăm că baza de dovezi privind rezultatele dispoziției

În urma tratamentului pe termen lung cu MPH este relativ puternică, include două studii comparative bine potențate (Cortese et al, 2015; Lee et al., 2016), și tinde să favorizeze MPH. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.2.

### 3.3.2. Anxietatea

Unsprezece studii au raportat anxietatea ca rezultat advers potențial: șapte studii comparative, trei studii non-comparative și un raport de caz. Dovezile privind anxietatea sunt rezumate în Tabelul 10.

Tabel 10. Anxietate. Studii care raportează anxietatea ca potențial rezultat advers.

<b>ANXIETATE</b>						
	<b>Studiu</b>	<b>N</b>	<b>Proiectare</b>	<b>Comparație</b>	<b>Descrierea eșantionului</b>	<b>Măsură</b>
<b>Studii comparative:</b>						
Favorizează MPH	<b>Hechtman și colab., 1984</b>	76	Cohortă	ADHD netratat și controale netratate	Adulți cu ADHD	SADS, SCL-90
	<b>Kittel-Schneider și colab., 2016</b>	70	Cohortă	Tratament MPH <12 luni sau niciunul	Adulți cu ADHD	TICS
	<b>Paternite et al., 1999</b>	97	Cohortă	Doza MPH, durata, răspunsul	Bărbați adulți tineri cu ADHD	SADS-L, MMPI
Neclar	<b>Hechtman et al., 2004</b>	103	RCT	MPH + BT și MPH + control atențional	Copii și tineri cu ADHD	PH
	<b>Ghuman și colab., 2001</b>	27	Cohortă	Dexamfetamină, Adderall	Preșcolari cu ADHD, majoritatea bărbați	SERF (reacții adverse)
	<b>Quinn și Rapoport, 1975</b>	73	RCT	Imipramină, placebo	Băieți hiperactivi la 1 an de urmărire din RCT	Conners PSQ, TRS
	<b>Schranter et al., 2018</b>	91	Cohortă	Fără tratament; debut tardiv vs debut precoce al tratamentului	Adulți cu antecedente de ADHD	BAI
<b>Studii necomparative:</b>						
MPH sigur	<b>Kutlu și colab., 2017</b>	118	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Băieți cu ADHD + CD/ODD	CBCL
	<b>Edvinsson și Ekselius, 2018</b>	112	Cohortă retrospectivă	-	Adulți cu ADHD	AE
	<b>Gadow și colab., 1999</b>	34	Extensie prospectivă cu etichetă deschisă	-	Copii și tineri cu ADHD + ticuri/TS, majoritatea bărbați	CSI-3R
<b>Rapoarte de caz:</b>						
<b>MPH sigur</b>	<b>Guerdjikova și McElroy, 2013</b>	1	Raport de caz	-	Femeie cu ADHD + bulimie, bipolară	

Dimensiunile eșantioanelor pentru anxietate ca rezultat au fost destul de mici. Cinci studii de grup (N <= 118), inclusiv două comparative (Hechtman et al, 1984; Kittel-Schneider et al, 2016) și trei non-comparative (Edvinsson și Ekselius, 2018; Gadow et al., 1999; Kutlu et al, 2017), au furnizat dovezi în favoarea MPH, dar celelalte

cinci (N < = 103) studii comparative (Ghuman et al, 2001; Hechtman et al, 2004; Quinn și Rapoport, 1975; Paternite et al, 1999; Schrantee et al., 2018) au fost neclare. Studiul de caz unic a indicat că MPH a fost sigur/tolerat pentru acest rezultat (Guerdjikova și McElroy, 2013). Concluzionăm că, deși dovezile cu privire la anxietate ca rezultat al tratamentului pe termen lung cu MPH tind să favorizeze MPH, baza de dovezi este relativ slabă. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.2.

### 3.3.3. Iritabilitate/reactivitate emoțională

Șapte studii au raportat iritabilitatea sau reactivitatea emoțională ca rezultat advers potențial: două studii comparative, patru studii non-comparative și un raport de caz. Dovezile privind iritabilitatea/ reactivitatea emoțională sunt rezumate în Tabelul 11.

Tabelul 11. Iritabilitate/reactivitate emoțională. Studii care raportează iritabilitatea/reactivitatea emoțională ca un potențial rezultat advers.

IRITABILITATE/REACTIVITATE EMOȚIONALĂ						
	Studiu	N	Proiectare	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsuri
<b>Studii comparative:</b>						
<b>Favorizează MPH</b>	<a href="#">Cortese et al., 2015</a>	2331	Cohortă	Atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați	Reacții adverse*
<b>Neclar</b>	<a href="#">Ghuman et al., 2001</a>	27	Cohortă	Dexamfetamină, Adderall	Preșcolari cu ADHD, majoritatea bărbați	SERF (reacții adverse)
<b>Studii fără comparație:</b>						
	<a href="#">Wilens et al., 2005</a>	228	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați: ticuri, convulsii, psihoză excluse	Reacții adverse
	<a href="#">Atzori și colab., 2009</a>	134	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	Reacții adverse
MPH sigur	<a href="#">Kutlu și colab., 2017</a>	118	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Băieți cu ADHD + CD/ODD	CBCL
	<a href="#">Edvinsson și Ekselius, 2018</a>	112	Cohortă retrospectivă	-	Adulți cu ADHD	AEs
<b>Raport de caz:</b>						
<b>Neclar</b>	<a href="#">Rosenfeld, 1979</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	

Un studiu comparativ mare (Cortese et al, 2015) și toate cele patru studii non-comparative mai mici (Atzori et al, 2009; Edvinsson și Ekselius, 2018; Kutlu et al., 2017; Wilens et al., 2005) a furnizat dovezi în favoarea MPH în ceea ce privește iritabilitatea/ reactivitatea emoțională. Un mic studiu comparativ la preșcolari (Ghuman et al, 2001) și un raport de caz (Rosenfeld, 1979) au fost neclare. Concluzionăm că baza de dovezi privind rezultatele iritabilității/ reactivității emoționale ale tratamentului pe termen lung cu MPH este limitată, deși include un studiu bine dotat (Cortese et al., 2015) care a constatat în favoarea MPH față de atomoxetină. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.3.



### 3.3.4. Comportament/idea suicidară

Nouă studii au raportat comportamentul/ideea suicidară ca rezultat advers potențial: cinci studii comparative de grup și patru rapoarte de caz. Dovezile privind comportamentul/idea suicidară sunt rezumate în [Tabelul 12](#). Niciunul dintre studiile incluse nu a raportat autoagresiunea non-suicidă ca un potențial rezultat advers.

Tabelul 12. Comportament/idea suicidară. Studii care raportează comportamentul/ideea suicidară ca potențial rezultat advers.

COMPORTAMENT/IDEA SUICIDARĂ						
	Studiu	N	Proiectare	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsură
<b>Studii comparative:</b>						
	<a href="#">Hechtman și colab., 1984</a>	76	Cohortă	MPH vs ADHD netratat, controale	Adulți cu ADHD	SADS, SCL-90
	<a href="#">Paternite et al., 1999</a>	97	Cohortă	Doze diferite; durata tratamentului	Bărbați adulți tineri cu ADHD	SADS-L, MMPI
Favorizează MPH	<a href="#">Cortese et al., 2015</a>	2331	Cohortă	MPH v atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați	Reacții adverse
	<a href="#">Liang și colab., 2018</a>	84,898	Cohortă	Diferite durate de tratament, fără tratament, atomoxetină	Tineri sub 18 ani cu ADHD	Coduri ICD-9: E950-E959
	<a href="#">Huang et al., 2018</a>	20,574	Cohortă	Fără tratament; tratament <1 an; atomoxetină	Adolescenți și adulți tineri cu ADHD	Coduri ICD9 pentru tentativele de suicid
<b>Case Reports</b>						
Prudență	<a href="#">Garland, 1998</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD și abuz de MPH intranasal	
	<a href="#">Erkuran și colab., 2016</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
	<a href="#">Rosenfeld, 1979</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
Neclar	<a href="#">Eryilmaz și colab., 2014</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	

Toate cele cinci studii comparative, inclusiv trei cohorte comparative mari ([Cortese et al, 2015](#); [Huang et al., 2018](#); [Liang et al, 2018](#)) și două studii mai mici ([Hechtman et al, 1984](#); [Paternite et al., 1999](#)) au furnizat dovezi în favoarea MPH cu privire la comportamentul suicidar. Două dintre cele patru rapoarte de caz includ cazuri în care MPH a fost utilizat în tentative de suicid nereușite ([Erkuran et al, 2016](#), [Eryilmaz et al, 2014](#)), iar două au fost de cazuri cu ideea suicidară ([Garland, 1998](#); [Rosenfeld, 1979](#)). Concluzionăm că baza de dovezi privind comportamentul suicidar și tratamentul cu MPH pe termen lung este relativ puternică și tinde să favorizeze MPH. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.4.

### 3.3.5. Tulburarea bipolară

Patru studii au raportat tulburarea bipolară ca un rezultat advers potențial: Două studii comparative mari, un studiu non-comparativ și un raport de caz. Dovezile privind tulburarea bipolară sunt rezumate în [Tabelul 13](#).

Tabelul 13. Tulburarea bipolară. Studii care raportează tulburarea bipolară ca un potențial rezultat advers.

## TULBURARE BIPOLARĂ

	Studiu	N	Proiectare	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsură
<b>Studii comparative:</b>						
<b>Favorizează MPH</b>	<a href="#">Wang et al., 2016a</a>	289,840	Cohortă	Atomoxetină, fără tratament	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	Coduri ICD-9-CM pentru BD
<b>Prudență</b>	<a href="#">Jerrell et al., 2014</a>	22,797	Cohortă	Atomoxetină, durata tratamentului	Copii și adolescenți cu ADHD	Coduri ICD-9-CM pentru BD
<b>Studii non-comparative:</b>						
<b>Prudență</b>	<a href="#">Cherland și Fitzpatrick, 1999</a>	98	Revizuirea retrospectivă a fișelor	-	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	Reacții adverse
<b>Rapoarte de caz:</b>						
<b>MPH sigur</b>	<a href="#">Guerdjikova și McElroy, 2013</a>	1	Raport de caz	-	Femeie cu bulimie, ADHD, bipolar	

O cohortă comparativă mare (N > 1000) a furnizat dovezi în favoarea MPH privind tulburarea bipolară ([Wang et al., 2016a](#)). Celălalt ([Jerrell et al., 2014](#)) a constatat un risc ușor ridicat, deși în acest studiu, riscul a fost, de asemenea, ridicat de diagnosticurile psihiatrice comorbide, sugerând că propensiunea la tratament ar fi putut fi un factor de confuzie. Singurele alte două studii pentru tulburarea bipolară ca rezultat au fost o mică revizuire retrospectivă non-comparativă a diagramelor de către [Cherland și Fitzpatrick \(1999\)](#) care a sugerat o nevoie de precauție, și un raport de caz al unui caz adult complex ([Guerdjikova și McElroy, 2013](#)). Concluzionăm că baza de dovezi privind tulburarea bipolară și tratamentul pe termen lung cu MPH este limitată și neclară, deși include două studii bine potențate. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.5.

### 3.3.6. Psihoza și simptomele asemănătoare psihozei

Patruzeci și patru de studii au raportat psihoza și/sau simptomele de tip psihotic ca rezultat advers potențial: patru studii comparative, un studiu non-comparativ și nouă rapoarte de caz. Studiile care au raportat tulburări vizuale au fost incluse la această rubrică, deoarece toate au fost experiențe vizuale de tip psihotic, mai degrabă decât semne neurologice. Dovezile privind psihoza și simptomele de tip psihotic sunt rezumate în [Tabelul 14](#).

Tabelul 14. Psihoză/simptome asemănătoare psihozei. Studii care raportează psihoza sau simptomele asemănătoare psihozei ca un rezultat advers potențial.

#### PSIHOZĂ/SIMPTOME ASEMĂNĂTOARE PSIHOZEI

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsură
<b>Studii comparative:</b>						
	<a href="#">Paternite et al., 1999</a>	97	Cohortă	Doze și durate diferite	Bărbați adulți tineri cu ADHD	SADS-L, MMPI
Favorizează MPH	<a href="#">Hechtman et al., 2004</a>	103	RCT	MPH + BT și MPH + control atențional	Copii și tineri cu ADHD	CDI
	<a href="#">Cortese și colab., 2015</a>	2331	Cohortă	Atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați	Reacții adverse
<b>Prudență</b>	<a href="#">Shyu et al., 2015</a>	146,098	Cohortă	Fără tratament	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați	Coduri ICD-9-CM

## PSIHOZĂ/SIMPOTOME ASEMĂNĂTOARE PSIHOZEI

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsură
<b>Studii necomparative:</b>						
<b>Prudență</b>	<a href="#">Cherland și Fitzpatrick, 1999</a>	98	Revizuirea retrospectivă a fișelor	-	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	E-uri
<b>Studii de caz:</b>						
	<a href="#">Lucas și Weiss, 1971</a>	1	Raport de caz	-	Fată hiperkinetică în vârstă de 15 ani	
Prudență	<a href="#">Weiner și colab., 1978</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu comportament hiperactiv	
	<a href="#">Chammas et al., 2014</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
	<a href="#">Ekinci și colab., 2017</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
	<a href="#">Young, 1981</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu comportament hiperactiv	
MPH nu este sigur	<a href="#">Gross-Tsur et al., 2004</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD (Cazul 1 din 3)	
	<a href="#">Rashid și Mitelman, 2007</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
	<a href="#">Lee, 2016</a>	1	Raport de caz	-	Femeie cu ADHD	
<b>Unclear</b>	<a href="#">Rosenfeld, 1979</a>	1	Case Report	-	Boy with ADHD	

Trei studii comparative au furnizat dovezi în favoarea MPH: două studii ([Cortese et al, 2015](#); [Paternite et al, 1999](#)) au furnizat dovezi că MPH reduce riscul de simptome de tip psihotic, iar un studiu ([Hechtman et al., 2004](#)) că reduce riscul de spitalizare pentru psihoză. Totuși, două studii comparative ([Cherland și Fitzpatrick, 1999](#); [Shyu et al, 2015](#)) indică o nevoie de precauție. Unul dintre acestea ([Shyu et al., 2015](#)) a fost un studiu de cohortă mare care a studiat în mod specific tulburările psihotice ca un potențial rezultat advers al tratamentului cu MPH. Autorii au constatat un risc ridicat asociat cu MPH, deși au constatat, de asemenea, că ADHD în sine a fost un factor de risc semnificativ pentru psihoză. În plus, autorii a patru rapoarte de caz ([Gross-Tsur et al, 2004](#); [Lee, 2016](#); [Rashid și Mitelman, 2007](#); [Young, 1981](#)) au concluzionat că psihoza poate fi rezultatul tratamentului cu MPH. Concluzionăm că aceste constatări indică faptul că sunt necesare mai multe cercetări privind relația dintre ADHD și psihoză și dacă MPH moderează acest risc, precum și cercetări privind factorii de risc individuali pentru psihoza legată de MPH la tinerii cu ADHD. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.6.

### 3.3.7. Tulburări legate de consumul de substanțe

Șaisprezece studii au raportat cu privire la SUD ca un potențial rezultat advers: șapte studii comparative, un studiu non-comparativ și opt rapoarte de caz, inclusiv 2 cazuri dintr-o serie de cazuri. Dovezile privind SUD sunt rezumate în [Tabelul 15](#).

Tabelul 15. Tulburări legate de consumul de substanțe. Studii care raportează SUD ca un potențial rezultat advers.

**TULBURĂRI LEGATE DE CONSUMUL DE SUBSTANȚE**

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsuri
<b>Studii comparative:</b>						
Favorizează MPH	<b>Hechtman și colab., 1984</b>	76	Cohortă	MPH vs ADHD netratat, controale	Adulți cu ADHD	Evaluarea psihiatrică a consumului trecut și actual de droguri nemedicale
	<b>Paternite et al., 1999</b>	97	Cohortă	Doze diferite; durată; răspuns la tratament	Bărbați adulți tineri cu ADHD	SADS-L
	<b>Mannuzza et al., 2008</b>	176	Cohortă	Vârsta la inițierea tratamentului MPH	Băieți cu ADHD	CHAMPS
	<b>Steinhausen și Bisgaard, 2014</b>	20,742	Cohortă	Doar MPH v Antidepresive, antipsihotice, mixte, fără medicație	Registrul central psihiatric danez al cazurilor de ADHD	Codurile ICD-8 și ICD-10 pentru SUD
	<b>Ginsberg et al., 2015</b>	25	Cohortă	MPH vs niciun tratament activ	Deținuți adulți cu ADHD	AUDIT & DUDIT
	<b>Hammerne ss et al., 2017</b>	211	Cohortă	ADHD fără medicație sau cu medicație "naturalistă"; controale sănătoase	Adolescenți cu ADHD	DUSI-R
<b>Neclar</b>	<b>Huss et al., 2008</b>	215	Cohortă	MPH vs niciun tratament activ	Tineri și adulți tineri diagnosticați cu ADHD în copilărie, majoritatea bărbați	CIDI
<b>Studii necomparative:</b>						
<b>MPH sigur</b>	<b>Torgersen et al., 2012</b>	52	Proces	-	Adulți fără antecedente de SUD, tratați cu MPH	Criterii DSM-IV pentru SUD
<b>Rapoarte de caz:</b>						
MPH sigur	<b>Khantzian și colab., 1984</b>	1	Seria de cazuri	-	Cazul 3: bărbat în vârstă de 23 de ani cu ADD de tip rezidual	
	<b>Schubiner și colab., 1995</b>	1	Seria de cazuri	-	Cazul 1: bărbat cu ADHD + dependență de alcool	
	<b>Schubiner și colab., 1995</b>	1	Seria de cazuri	-	Cazul 3: bărbat cu ADHD + dependență de alcool	
	<b>Guerdjikov a și McElroy, 2013</b>	1	Raport de caz	-	Femeie cu ADHD + bulimie, bipolară	
	<b>Imbert et al., 2013</b>	1	Raport de caz	-	Bărbat cu ADHD și dependență de cocaină	

## TULBURĂRI LEGATE DE CONSUMUL DE SUBSTANȚE

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsuri
Prudență	<a href="#">Jaffe, 1991</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD + dependență	
	<a href="#">Garland, 1998</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD și abuz de MPH intranasal	
Neclar	<a href="#">Goyer et al., 1979</a>	1	Raport de caz	-	Băiat hiperactiv în vârstă de 13 ani cu abuz de MPH	

Șase dintre studiile comparative ([Ginsberg et al., 2015](#), [Hammerness et al., 2017](#); [Hechtman et al., 1984](#); [Mannuzza et al., 2008](#); [Paternite et al., 1999](#); [Steinhausen și Bisgaard, 2014](#)), inclusiv o cohortă comparativă mare ([Steinhausen și Bisgaard, 2014](#)), oferă dovezi în favoarea MPH în ceea ce privește SUD, la fel ca și cinci rapoarte de caz ale adulților cu SUD comorbid ([Guerdjikova și McElroy, 2013](#); [Imbert et al., 2013](#); [Khantzian et al., 1984](#); ambele cazuri raportate de [Schubiner et al., 1995](#)). În plus, un studiu non-comparativ sugerează că tratamentul pe termen lung cu MPH la adulți fără SUD anterior nu prezintă un risc pentru noi SUD ([Torgersen et al., 2012](#)). Cu toate acestea, trei rapoarte de caz de abuz de MPH prescris sugerează că este necesară prudență în această privință ([Garland, 1998](#); [Goyer et al., 1979](#); [Jaffe, 1991](#)). Concluzionăm că baza de dovezi pentru rezultatele SUD și tratamentul cu MPH pe termen lung este relativ puternică, include un studiu bine dotat care a comparat MPH cu tratamentul antipsihotic și antidepressiv și tinde să favorizeze MPH. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.7.

### 3.3.8. Ticuri și alte dischinezii

Paisprezece studii au raportat despre ticuri și/sau alte dischinezii ca rezultat advers potențial al tratamentului cu MPH: cinci studii comparative, patru studii necomparative și cinci rapoarte de caz. Dovezile privind ticurile și alte dischinezii sunt rezumate în [Tabelul 16](#).

Tabelul 16. Ticuri & alte dischinezii. Studii care raportează ticuri și alte dischinezii ca rezultat advers potențial.

TICS & ALTE DISKINEZII						
	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsuri
<b>Studii comparative:</b>						
Prudență	<a href="#">Riddle și colab., 1995</a>	5	nRCT	Fără tratament activ	Băieți în clinica de tulburări de tic cu ADHD	Monitorizare video + C-YGTSS
	<a href="#">Varley și colab., 2001</a>	517	Cohortă	Dexampetamină, Pemoline	Copii cu ADHD, istoric familial de ticuri	
	<a href="#">Lipkin și colab., 1994</a>	122	Cohortă	Dexampetamină, Pemoline	Copii cu ADHD	Rapoartele părinților
Neclar	<a href="#">Nolan et al., 1999</a>	19	nRCT	Fără tratament activ	Copii și tineri cu ADHD + Ticuri/Tourettes, majoritatea bărbați	Multiple, inclusiv YGTSS
	<a href="#">Ghuman et al., 2001</a>	27	Cohortă	Dexamfetamină, Adderall	Preșcolari din ambulatoriu cu ADHD cărora li s-au prescris psihostimulante	SERF (reacții adverse)
<b>Studii necomparative:</b>						
MPH sigur	<a href="#">Wilens et al., 2005</a>	228	Studiu prospectiv deschis	-	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați: ticuri, convulsii, psihoză exclude	Reacții adverse

## TICS & ALTE DISKINEZII

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsuri
	<a href="#">Atzori și colab., 2009</a>	134	Studiu prospectiv cu etichetă deschisă	-	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	EA
	<a href="#">Edvinsson și Ekselius, 2018</a>	112	proiectarea cohorței retrospective	-	Adulți cu ADHD	Reacții adverse
<b>Prudență</b>	<a href="#">Gadow et al., 1999</a>	34	Studiu prospectiv deschis	-	Copii și tineri cu ADHD + ticuri/TS, majoritatea bărbați	Multiple
<b>Rapoarte de caz:</b>						
	<a href="#">Sprafkin și Gadow, 1993</a>	2	Serie de cazuri	-	Băiat cu ADHD (Pacienții A & B)	
Prudență	<a href="#">Kazanci și colab., 2015</a>	2	Serie de cazuri	-	Băiat cu ADHD (Cazurile 2 & 3)	
<b>Nu este sigur</b>	<a href="#">Weiner și colab., 1978</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu comportament hiperactiv	
	<a href="#">Waserman și colab., 1983</a>	1	Raport de caz	-	Băiat geamăn cu sindrom Tourette și hiperactivitate	
Neclar	<a href="#">Lee, 2016</a>	1	Raport de caz	-	Femeie cu ADHD	

Câteva dintre studiile de grup au fost la copii cu antecedente de ticuri sau tulburare de tic. Acestea au inclus două studii de retragere-provocare ([Riddle et al., 1995](#); [Nolan et al., 1999](#)) o cohortă comparativă ([Varley et al., 2001](#)), și un studiu necomparativ ([Gadow et al., 1999](#)). Trei dintre acestea au indicat necesitatea precauției ([Gadow et al., 1999](#); [Riddle et al., 1995](#); [Varley et al., 2001](#)), în timp ce unul ([Nolan et al., 1999](#)) a fost neclar.

Dintre studiile de grup în care participanții cu ticuri sau tulburări de tic fie au fost excluși, fie nu au fost recrutați în mod specific, trei studii non-comparative ([Atzori et al., 2009](#); [Edvinsson și Ekselius, 2018](#); [Wilens et al., 2005](#)) au concluzionat că MPH a fost sigur/bine tolerat în ceea ce privește ticurile, în timp ce două studii comparative ([Ghuman et al., 2001](#); [Lipkin et al., 1994](#)), inclusiv unul al preșcolarilor ([Ghuman et al., 2001](#)) au fost neclare.

Cele cinci rapoarte de caz ([Kazanci et al., 2015](#); [Lee, 2016](#); [Sprafkin și Gadow, 1993](#); [Waserman et al., 1983](#); [Weiner et al., 1978](#)) includ trei cazuri cu ticuri preexistente ([Sprafkin și Gadow, 1993](#); [Waserman et al., 1983](#)).

Concluzionăm că sunt necesare mai multe cercetări privind siguranța și gestionarea MPH pe termen lung la cei cu ticuri comorbide sau tulburare de tic. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.8.

### 3.3.9. Convulsii sau anomalii EEG

Nouă studii au raportat convulsii sau anomalii EEG ca rezultat advers potențial al tratamentului cu MPH: două studii comparative, patru studii non-comparative de grup și trei rapoarte de caz. Dovezile privind convulsiile sau anomaliile EEG sunt rezumate în [Tabelul 17](#).

Tabelul 17. Convulsii sau anomalii EEG. Studii care raportează convulsii sau anomalii EEG ca rezultat advers potențial.

#### CONVULSII SAU ANOMALII EEG

	Studiu	N	Proiectare	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsuri
--	--------	---	------------	------------	-------------------------	--------

##### *Studii comparative:*

**CONVULSII SAU ANOMALII EEG**

	Studiu	N	Proiectare	Comparație	Descrierea eșantionului	Măsuri
<b>Prudență</b>	<a href="#">Hemmer et al., 2001</a>	205	Cohortă	Fără tratament sau placebo	Copii cu ADHD evaluați pentru anomalii EEG înainte de începerea medicației stimulante, majoritatea bărbați	EEG, convulsii
<b>Neclar</b>	<a href="#">Cortese et al., 2015</a>	2331	Cohortă	MPH v atomoxetină	Copii cu ADHD	E-uri
<b>Studii necomparative:</b>						
	<a href="#">Gucuyener et al., 2003</a>	119	Studiu prospectiv deschis	-	Copii și tineri cu ADHD + epilepsie sau anomalii EEG, majoritatea bărbați	EEG
MPH sigur	<a href="#">Fosi et al., 2013</a>	18	Revizuirea retrospectivă a fișelor	-	Copii și tineri cu ADHD + epilepsie, majoritatea bărbați	Frecvența convulsiilor
<b>Prudență</b>	<a href="#">Mulas et al., 2014</a>	17	Revizuirea retrospectivă a fișelor	-	Copii și tineri cu ADHD + epilepsie	EEG și istoricul crizelor
<b>Neclar</b>	<a href="#">Weiss et al., 1975</a>	22	proiectarea cohortei retrospective	-	Copii hiperactivi	EEG
<b>Case reports:</b>						
În siguranță	<a href="#">Ickowicz, 2002</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
	<a href="#">Socanski și colab., 2018</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD	
<b>Prudență</b>	<a href="#">Schertz și Steinberg, 2008</a>	1	Raport de caz	-	Fetiță cu ADHD	

Dovezile privind siguranța tratamentului cu MPH la copiii cu ADHD și istoric de convulsii sau EEG anormal sunt furnizate de patru studii de grup ([Fosi et al, 2013](#); [Gucuyener et al., 2003](#); [Hemmer et al, 2001](#); [Mulas et al, 2014](#)), precum și două studii de caz la copii cu istoric de convulsii ([Ickowicz, 2002](#); [Socanski et al., 2018](#)). Autorii a două dintre studiile de grup ([Hemmer et al, 2001](#); [Mulas et al., 2014](#)) sugerează totuși să se procedeze cu precauție. Dovezile privind apariția convulsiilor sau a anomaliilor EEG la copiii fără istoric anterior de convulsii au fost furnizate de două studii de grup ([Cortese et al, 2015](#); [Weiss et al, 1975](#)) și un studiu de caz ([Schertz și Steinberg, 2008](#)). Concluzionăm că, deși dovezile sunt limitate și neclare, studiile nu indică dovezi pentru convulsii ca un AE al tratamentului cu MPH la copiii fără antecedente. Concluzionăm că sunt necesare mai multe cercetări privind siguranța MPH pe termen lung la copiii și tinerii cu risc de convulsii. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.9.

### 3.3.10. Tulburări de somn

Unsprezece studii au raportat tulburările de somn ca un rezultat advers potențial al tratamentului pe termen lung cu MPH: cinci studii comparative, trei studii non-comparative și trei rapoarte de caz. Dovezile privind tulburările de somn sunt rezumate în [Tabelul 18](#).

Tabelul 18. Tulburări de somn. Studii care raportează tulburările de somn ca un rezultat advers potențial.

## TULBURĂRI DE SOMN

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Măsurî
<b>Studii comparative:</b>						
Favorizează comparatorul	<a href="#">Cortese și colab., 2015</a>	2331	Cohortă	Atomoxetină	Copii cu ADHD	AE
	<a href="#">Corkum et al., 1999</a>	172	Cohortă	Fără tratament activ	Copii	SLQ
	<a href="#">Ghuman et al., 2001</a>	27	Cohortă	Dexamfetamină, Adderall	Preșcolari cu ADHD, majoritatea bărbați	SERF (reacții adverse)
	<a href="#">Gau și Chiang, 2009</a>	281	Cohortă	Fără tratament MPH curent; controale sănătoase	Copii cu ADHD	Chestionar privind tulburările de somn
Neclar	<a href="#">Haynes et al., 2015</a>	704	Cohortă	Atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea bărbați	Reacții adverse
<b>Studii necomparative:</b>						
MPH sigur	<a href="#">Wilens et al., 2005</a>	228	Studiu prospectiv deschis	-	Follow-up de la <a href="#">Wilens et al., 2005</a>	AE
	<a href="#">Atzori și colab., 2009</a>	134	Studiu prospectiv cu etichetă deschisă	-	Copii cu ADHD, majoritatea de sex masculin	EA
	<a href="#">Edvinsson și Ekselius, 2018</a>	112	proiectarea cohortei retrospective	-	Adulți cu ADHD	AEs
<b>Rapoarte de caz:</b>						
MPH sigur	<a href="#">Guerdjikova și McElroy, 2013</a>	1	Raport de caz	-	Femeie cu ADHD + bulimie, bipolară	
Prudență	<a href="#">Garland, 1998</a>	1	Raport de caz	-	Băiat cu ADHD și abuz de MPH intranasal	
Neclar	<a href="#">Villafuerte-Trisolini și colab., 2017</a>	1	Raport de caz	-	Băiat în vârstă de 10 ani cu catathrenia (tulburare de somn)	Somnogramă

Un studiu comparativ de mari dimensiuni ([Cortese et al., 2015](#)) indică faptul că atomoxetina poate provoca mai puține AE de somn decât MPH. Rezultatele celorlalte patru studii comparative ([Corkum et al, 1999](#); [Gau și Chiang, 2009](#); [Ghuman et al, 2001](#); [Haynes et al., 2015](#)), utilizând o serie de comparatori, sunt neclare. Cu toate acestea, toate cele trei studii necomparative privind AE indică faptul că MPH este sigur/bine tolerat în această privință ([Atzori et al, 2009](#); [Edvinsson și Ekselius, 2018](#); [Wilens et al., 2005](#)), ca și unul dintre cele două studii de caz ([Guerdjikova și McElroy, 2013](#)). Două studii au concluzionat că relația dintre tulburările de somn și ADHD este complexă ([Corkum et al, 1999](#); [Gau și Chiang, 2009](#)). Concluzionăm că sunt necesare mai multe cercetări privind relația dintre ADHD, somn și tratamentul MPH pe termen lung. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.10.

### 3.3.11. Alte rezultate neuropsihiatrice notabile

Trei studii au raportat "agresivitatea" sau "ostilitatea" ca efect advers, iar unul a raportat "modificări ale personalității". Dovezile privind aceste rezultate sunt rezumate în [Tabelul 19](#).



Tabelul 19. Alte rezultate neuropsihiatrice notabile. Studii care raportează orice alt rezultat advers potențial neuropsihiatric notabil.

#### ALTE REZULTATE NEUROPSIHIATRICE NOTABILE

	Studiu	N	Proiectare	Comparator	Descrierea eșantionului	Rezultat	Măsurare
<b>Studii comparative:</b>							
	<a href="#">Ghuman et al., 2001</a>	27	Cohortă	Dexamfetamină, Adderall	Preșcolari cu ADHD, majoritatea bărbați	Agitație/ agresivitate	SERF (reacții adverse)
Neclar	<a href="#">Haynes și colab., 2015</a>	704	Cohortă	Atomoxetină	Copii și tineri cu ADHD, majoritatea de sex masculin	Schimbări de personalitate	Reacții adverse
<b>Studii necomparative:</b>							
MPH Sigur	<a href="#">Kutlu et al., 2017</a>	118	Studiu longitudinal prospectiv cu etichetă deschisă	-	Băieți cu ADHD + CD/ODD	Agresivitate, comportament agresiv	CBCL
	<a href="#">Wilens et al., 2005</a>	289	Studiu prospectiv cu etichetă deschisă	-	Follow-up de la <a href="#">Wilens et al., 2005</a>	Ostilitate	Reacții adverse

Două studii non-comparative ([Kutlu et al., 2017](#); [Wilens et al., 2005](#)) furnizează dovezi că MPH este sigur/bine tolerat în ceea ce privește agresivitatea sau ostilitatea ca AE, în timp ce dovezile dintr-un studiu comparativ cu preșcolari ([Ghuman et al., 2001](#)) sunt neclare. Un singur studiu a raportat modificări ale personalității ([Haynes et al., 2015](#)), fără o concluzie clară. Concluzionăm că există dovezi limitate cu privire la tratamentul MPH pe termen lung și alte rezultate neuropsihiatrice și că ar putea fi necesare cercetări suplimentare privind relația dintre tratamentul MPH pe termen lung și agresivitate / ostilitate. Un rezumat narativ detaliat este prezentat în S2.11. Nu au fost raportate în mod specific alte efecte neuropsihiatrice notabile ca potențiale rezultate adverse ale tratamentului.

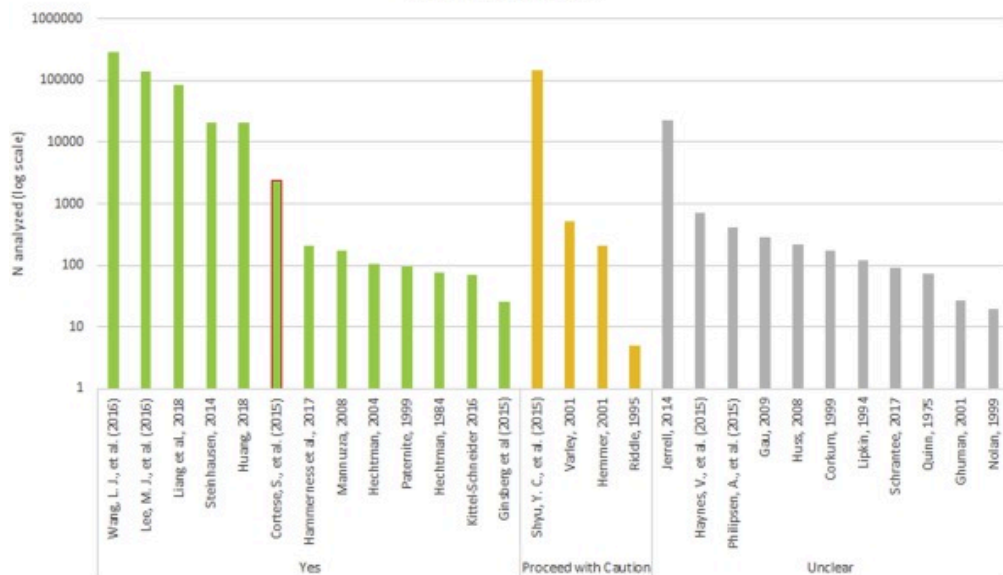
### 3.4. Rezumatul general al rezultatelor

Dintre studiile comparative, doar unul ([Cortese et al., 2015](#)) a raportat un rezultat (tulburări de somn) pe care l-am codificat ca *Comparator favorabil* (atomoxetină). Din cele șapte studii comparative cu o dimensiune a eșantionului > 1000, am codificat șase, inclusiv [Cortese et al.'s, 2015](#) studiu, ca *Favorabil MPH* în general, și unul, studiul de [Shyu et al. \(2015\)](#) de spectru schizofrenic și alte tulburări psihotice, ca *Procedeți cu prudență*. Dintre studiile mai mici (N < 1000) am codificat opt ca *Favorabil MPH* în general, trei ca *Procedeți cu Prudență* și nouă ca *Nu clar*.

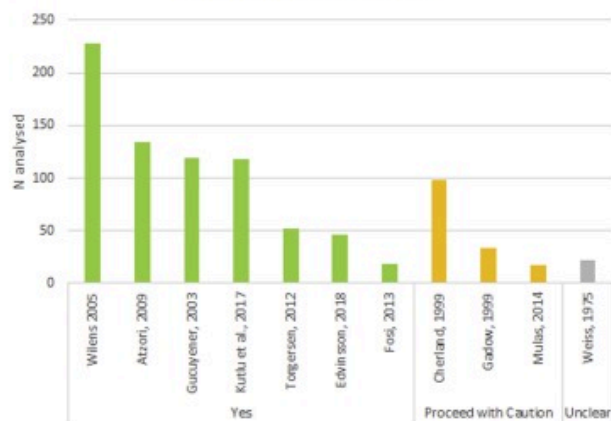
Studiile non-comparative de grup au fost toate studii relativ mici (N < 1000), și am codificat șase ca *Sigur/bine tolerat*, două ca *Procedeți cu precauție* și unul ca *Neclar*. Dintre studiile de caz, am codificat șapte ca *Sigur/bine tolerat*, unsprezece ca *Procedeți cu precauție*, patru ca *Nu sigur/bine tolerat* și patru ca *Neclar*.

Aceste codificări, cu dimensiunile eșantioanelor acolo unde este relevant, sunt prezentate grafic în [Fig. 4](#).

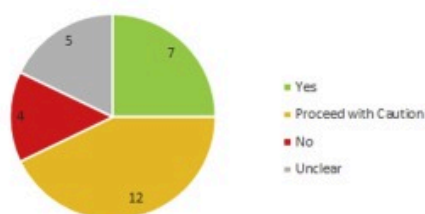
## Comparative Studies



## Non-comparative studies



## Case studies



Descărcare: [Descarcă imagine de înaltă rezoluție \(413KB\)](#)

Descărcați: [Descărcați imaginea în mărime naturală](#)

Fig. 4. Studii în funcție de codificarea generală "semaforizată". Dimensiunile eşantioanelor sunt prezentate pentru studiile de grup; pentru studiile de caz, este prezentat numărul de studii codificate în fiecare categorie. Rețineți că un studiu de grup, [Cortese et al. \(2015\)](#) (prezentat cu contur roșu) a fost codificat Favorabil Comparatorului pentru un rezultat (tulburări de somn), dar Favorabil MPH în general.

## 4. Discuții

Această hartă de dovezi a studiilor care abordează potențialele efecte neuropsihiatrice adverse ale tratamentului pe termen lung cu MPH pentru ADHD relevă o mare variabilitate metodologică între studii. Studiile comparative au acoperit o gamă largă de comparatori: placebo/fără tratament; alte tratamente farmacologice și nefarmacologice; și diferite regimuri de tratament cu MPH, durate de tratament sau vârsta de debut a tratamentului. Eterogenitatea se extinde, de asemenea, la gama de populații studiate, de la preșcolarii la adulți, precum și la grupuri de risc specifice, cum ar fi preșcolarii, copiii cu tulburări neurologice comorbide și infractorii.

Întrebările studiului în sine au fost, de asemenea, eterogene: unele studii și-au propus în mod specific să monitorizeze rezultatele adverse, fie în mod deschis, ca în modelele farmacovigilență, fie vizând rezultate adverse specifice (de exemplu, ticuri, psihoză sau anomalii EEG). În altele, întrebarea studiului este încadrată ca investigând un beneficiu potențial pe termen lung (de exemplu, riscul potențial redus de rezultate psihiatrice adverse la adulți).

Studiile au variat, de asemenea, în funcție de faptul dacă scopul principal al studiului a fost de a determina efectele tratamentului pe termen lung sau efectele pe termen lung ale tratamentului. În această revizuire, am inclus numai studii în care durata cea mai frecventă a tratamentului a fost de peste un an; cu toate acestea, pot exista efecte

importanți pe termen lung, atât adverse, cât și benefice, ale duratei mai scurte a tratamentului cu MPH. Viitorii investigatori ar putea dori să facă distincția potențial importantă între efectele neuropsihiatrice adverse ale tratamentului prelungit în timpul perioadei de tratament (de exemplu, apariția ticurilor; tulburări de somn) și rezultatele neuropsihiatrice pe termen lung ale tratamentului MPH care se află în afara deficitelor de bază ale ADHD (de exemplu, creșterea sau reducerea riscului de tulburări neuropsihiatrice la vârsta adultă). Acestea ar putea include efectele pe termen lung ale duratei relativ scurte a tratamentului, precum și efectele care persistă după încetarea tratamentului.

Harta dovezilor evidențiază confuzia potențială între rezultatele neuropsihiatrice și comportamentale ale tratamentului pe termen lung și simptomele neuropsihiatrice care pot crește probabilitatea tratamentului pe termen lung (factori de propensiune neuropsihiatrice și tratament comportamental). Multe dintre studiile incluse au vizat pacienți cu simptome comorbide care au fost, de asemenea, enumerate ca potențiale rezultate adverse de interes; în plus, aceste simptome comorbide pot fi uneori ele însele rezultate adverse rezultate din stresul de a trăi cu ADHD. Această confuzie subliniază importanța abordărilor de serii de cazuri autocontrolate care utilizează baze de date mari, de exemplu [Man et al. \(2017, 2016\)](#), și pentru studii prospective mari pe termen lung.

Cu toate acestea, harta dovezilor evidențiază, de asemenea, importanța studiilor la nivel de caz unic, a datelor de întrerupere a studiului și a detaliilor din revizuirile retrospective ale fișelor. În timp ce studiile mari pot oferi încredere că un tratament este în general benefic și/sau că reacțiile adverse sunt în general ușoare și rare, aceste studii la nivel individual subliniază necesitatea recomandărilor de precauție în cazuri specifice, chiar și pentru rezultatele neuropsihiatrice pentru care dovezile indică o reducere generală a riscului pe termen lung prin tratamentul pe termen lung cu MPH. Sunt necesare cercetări suplimentare privind factorii predictivi ai rezultatelor adverse grave, deși rare, de exemplu în prezența anumitor tulburări comorbide, cum ar fi convulsii, simptome psihotice sau ticuri. Din nou, studiile care utilizează baze de date mari, în special cele care utilizează metodologia seriilor de cazuri autocontrolate, pot face lumină asupra acestor riscuri.

## 4.1. Rezumat clinic

În ciuda eterogenității studiilor, poate fi realizat un rezumat clinic provizoriu. Pentru simptomele depresive, în general, studiile sugerează că tratamentul MPH pe termen lung are rezultate favorabile, inclusiv reducerea suicidului în ADHD. Deoarece depresia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni de sănătate mintală, iar suicidul este o preocupare majoră de sănătate publică, acest lucru este important. În plus, majoritatea studiilor sugerează că MPH pe termen lung este sigur în ceea ce privește anxietatea și iritabilitatea, cel puțin la cei care depășesc vârsta preșcolară. Dovezile din studiile care analizează riscul de abuz de substanțe indică, în general, că utilizarea MPH pe termen lung este sigură și prezice rezultate bune pe termen lung, deși se indică prudență în ceea ce privește abuzul de MPH prescris la adolescenții cu risc ridicat.

Câteva dintre studiile care analizează fie psihoza, fie ticurile sugerează că utilizarea MPH pe termen lung este, în general, sigură, deși rapoartele de caz indică faptul că MPH ar trebui utilizat cu precauție la persoanele predispuse la psihoză sau ticuri. Unele dovezi sugerează că atât psihoza, cât și ticurile s-au remis după retragerea metilfenidatului, ceea ce indică faptul că aceste reacții adverse pot fi de scurtă durată. Sunt necesare mai multe studii privind tulburarea bipolară și convulsiile, deoarece dovezile sunt în prezent puține și neclare cu privire la aceste rezultate. Tulburările de somn, MPH și ADHD par să aibă o interacțiune complexă și majoritatea studiilor disponibile sunt neclare în ceea ce privește rezultatele pe termen lung. În acest domeniu, sunt necesare studii care să analizeze dozajul și momentul administrării MPH.

În general, aceste constatări nu sugerează că MPH pe termen lung este nesigur în ceea ce privește rezultatele neuropsihiatrice și mai multe studii sugerează că MPH pe termen lung poate reduce depresia și suicidul în ADHD. Deși dovezile sugerează un risc crescut de psihoză și ticuri, rapoartele de caz descriu remisia la întreruperea tratamentului. Se recomandă prudență în cazul grupurilor specializate, cum ar fi copiii preșcolari, cei cu ticuri și adolescenții cu risc de abuz de substanțe. Având în vedere dovezile privind rezultatele neuropsihiatrice pozitive comparativ cu dovezile privind riscurile, utilizarea MPH pe termen lung în ADHD pare să fie justificată. Cu toate acestea, dovezile evidențiază, de asemenea, necesitatea monitorizării atente și regulate a MPH pe termen lung în ADHD de către un specialist.

## 4.2. Limitări

O limitare a acestei revizuirii este că, deoarece am inclus numai studii în care a fost posibilă izolarea tratamentului MPH pe termen lung de tratamentul farmacologic pe termen lung în general, au fost omise unele studii importante de medicație pe termen lung. Excluderile notabile rezultate din acest criteriu de includere sunt studiul longitudinal de 10 ani controlat de caz de [Biederman et al. \(2009\)](#) cu privire la efectele medicației stimulante asupra rezultatelor psihiatrice la adulți și studiile realizate de [Chang et al. privind SUD \(2014\)](#) și depresia (2016), precum și concluziile studiului MTA ([Molina et al., 2009](#); [MTA Cooperative Group, 2004](#)). Cu toate acestea, aceste omisiuni servesc la sublinierea importanței atât a investigațiilor privind potențialele daune neuropsihiatrice ale expunerii pe termen lung la tratamente farmacologice specifice pentru ADHD, cât și a investigațiilor privind potențialele daune neuropsihiatrice pe termen lung ale ADHD tratate fără succes.

De asemenea, menționăm ca o limitare faptul că al doilea val al căutării (articole publicate după ianuarie 2013) a inclus numai articole scrise în limba engleză. Deși doar un studiu în altă limbă decât engleza din primul val a îndeplinit criteriile noastre de includere, rămâne posibil ca publicațiile ulterioare în altă limbă decât engleza să îndeplinească aceste criterii.

## 4.3. Concluzii

Concluzionăm că baza de dovezi privind efectele neuropsihiatrice adverse și benefice ale tratamentului MPH pe termen lung ar fi îmbunătățită prin mai multe studii care utilizează baze de date longitudinale mari, se concentrează pe rezultate neuropsihiatrice specifice și compară rezultatele tratamentului MPH pe termen lung nu numai cu rezultatele altor tratamente, ci și cu rezultatele după nicio intervenție farmacologică.

## Sursa de finanțare

Această lucrare a fost susținută de Ecel de-al șaptelea program-cadru al Uniunii Europene pentru cercetare, dezvoltare tehnologică și demonstrație în cadrul acordului de grant nr. 260576. Cercetarea a fost, de asemenea, sprijinită de Centrul de cercetare biomedicală NIHR Nottingham [Biomedical Research](#) Centre și NIHR MindTech MedTech Cooperative. Opiniile prezentate sunt numai ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Departamentului de Sănătate din Anglia, ale NHS sau ale Institutului Național pentru Cercetare în Sănătate.

Dr. Sara Carucci are colaborări în cadrul unor proiecte ale Uniunii Europene (Programul Cadru 7) și colaborări în calitate de subinvestigator în [studii clinice](#) sponsorizate de Shire Pharmaceutical Company, [Lundbeck](#), Otsuka și Janssen Cilag. Suport de călătorie din partea Shire Pharmaceutical Company și Fidia Farmaceutici.

Prof. Marina Dankaerts este membru al European ADHD Guideline Group (EAGG) și deține subvenții din partea programului FP7 al Uniunii Europene.

Prof. Ralf W. Dittmann a primit compensații în calitate de consultant sau vorbitor, sau el sau instituția pentru care lucrează au primit sprijin pentru cercetare sau redevențe din partea organizațiilor sau companiilor indicate: UE (Programul FP7), US National Institute of Mental Health (NIMH), Ministerul Federal German al Sănătății/Agenția de reglementare (BMG/BfArM), Ministerul Federal German al Educației și Cercetării (BMBF), Fundația Germană pentru Cercetare (DFG), Fundația Volkswagen; Boehringer Ingelheim, Ferring, Janssen-Cilag, Lilly, [Lundbeck](#), Otsuka, Servier, Shire, Sunovion/Takeda și Theravance. Deține acțiuni Eli Lilly. Prof. Kapil Sayal raportează subvenții de la National Institute for Health Research (NIHR) în timpul desfășurării studiului. El este membru al Comitetului pentru ghiduri NICE ADHD.

Declarațiile financiare ale Prof. Edmund Sonuga-Barke sunt: Onorarii de speaker, consultantă, finanțare pentru cercetare și sprijin pentru conferințe de la Shire Pharma. Onorarii de la Universitatea Americană din Beirut, Janssen Cilag, consultantă de la Neurotech Solutions, Universitatea din Copenhaga și Berhanderling, Skolerne, KU Leuven. Drepturi de autor de la OUP și Jessica Kingsley. Sprijin financiar primit de la Arrhus Univeristy și Ghent University pentru visiting Professorship. Granturi acordate de [MRC](#), ESRC, Wellcome Trust, Solent NHS Trust, Uniunea Europeană, Child Health Research Foundation New Zealand, NIHR, Nuffield Foundation, Fonds Wetenschappelijk Onderzoek-

Vlaanderen (FWO), MQ - Transforming Mental health. Redactor-șef JCPP - susținut de un buy-out de timp la Universitatea din Southampton și onorariu personal. Declarațiile nefinanciare sunt: Membru al European ADHD Guidelines Group.

Prof. Ian Wong raportează subvenții de la programul FP7 al Uniunii Europene, în timpul desfășurării studiului; subvenții de la Shire, subvenții de la Janssen-Cilag, subvenții de la Eli-Lilly, subvenții de la Pfizer, în afara lucrării prezentate; iar Prof. Wong a fost membru al Grupului de ghidare ADHD al Institutului Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE) și al Asociației Britanice pentru Psychopharmacology. Grupul de ghidare ADHD și a acționat ca consilier al Shire.

Prof. Chris Hollis raportează subvenții din partea programului FP7 al Uniunii Europene, H2020, National Institute of Health Research (NIHR) și Medical Research Council (MRC) în timpul desfășurării studiului; El este membru al European ADHD Guideline Group (EAGG) și al NICE ADHD Guideline Committee.

## Declarație de interese concurente

Dr. Helga Krinzing; Dr. Charlotte Hall; Dr. Maddie Groom; Dr. Mohammed Ansari; Prof. Bruno Falissard; Dr. Peter Garas; Dr. Sara Inglis; Dr. Hanna Kovshoff; Dr. Puja Kochhar; Dr. Peter Nagy; Dr. Antje Neubert; Dna Samantha Roberts; Dr. Jun Xia: niciunul.

Prof. Tobias Banaschewski a avut rol de consilier sau consultant pentru Lundbeck, Medice, Neurim Pharmaceuticals, Oberberg GmbH, Shire. A primit sprijin pentru conferințe sau onorarii de vorbitor de la Lilly, Medice, Novartis și Shire. A fost implicat în studii clinice efectuate de Shire & Viforpharma. A primit drepturi de autor de la Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien, Oxford University Press. Lucrearea de față nu are legătură cu granturile și relațiile de mai sus

Prof. Jan K Buitelaar a fost în ultimii 3 ani consultant / membru al consiliului consultativ al / și/sau vorbitor pentru Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Lundbeck, Shire, Roche, Medice, Novartis și Servier. A primit sprijin pentru cercetare din partea Roche și Vifor. Nu este angajat al niciuneia dintre aceste companii și nu este acționar al niciuneia dintre aceste companii. Nu are niciun alt sprijin financiar sau material, inclusiv mărturii ale experților, brevete, redevențe.

Dr. Sara Carucci are colaborări în cadrul unor proiecte ale Uniunii Europene (al 7-lea Program-cadru) și colaborări în calitate de subinvestigator în studii clinice sponsorizate de Shire Pharmaceutical Company, Lundbeck, Otsuka și Janssen Cilag. Sprijin pentru deplasări din partea Shire Pharmaceutical Company și Fidia Farmaceutici.

Prof. David Coghill raportează granturi de la Comisia Europeană, în timpul desfășurării studiului; granturi și onorarii personale de la Shire, onorarii personale de la Eli Lilly, granturi de la Vifor, onorarii personale de la Novartis, onorarii personale de la Oxford University Press, altele decât granturile CE, toate acestea sunt în afara lucrărilor prezentate.

Prof. Marina Dankaerts este membru al European ADHD Guideline Group (EAGG) și deține subvenții din partea programului FP7 al Uniunii Europene.

Prof. Ralf W. Dittmann a primit compensații în calitate de consultant sau vorbitor, sau el sau instituția pentru care lucrează au primit sprijin pentru cercetare sau redevențe din partea organizațiilor sau companiilor indicate: UE (Programul FP7), US National Institute of Mental Health (NIMH), Ministerul Federal German al Sănătății/Agenția de reglementare (BMG/BfArM), Ministerul Federal German al Educației și Cercetării (BMBF), Fundația Germană pentru Cercetare (DFG), Fundația Volkswagen; Boehringer Ingelheim, Ferring, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Servier, Shire, Sunovion/Takeda și Theravance. Deține acțiuni Eli Lilly. Prof. Kapil Sayal raportează subvenții de la National Institute for Health Research (NIHR) în timpul desfășurării studiului. El este membru al Comitetului pentru ghiduri NICE ADHD.

Prof. Edmund Sonuga-Barke's financial declarations are: Speaker fees, consultancy, research funding and conference support from Shire Pharma. Speaker fees from American University of Beirut, Janssen Cilag, Consultancy from Neurotech solutions, Copenhagen University and Berhanderling, Skolerne, KU Leuven. Book royalties from OUP and Jessica Kingsley. Financial support received from Arrhus Univeristy and Ghent University for visiting Professorship.

Grants awarded from MRC, ESRC, Wellcome Trust, Solent NHS Trust, European Union, Child Health Research Foundation New Zealand, NIHR, Nuffield Foundation, Fonds Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen (FWO), MQ – Transforming Mental health. Editor-in-Chief JCPP – supported by a buy-out of time to University of Southampton and personal Honorarium. Non-financial declarations are: Member of the European ADHD Guidelines Group.

Prof. Ian Wong reports grants from European Union FP7 programme, during the conduct of the study; grants from Shire, grants from Janssen-Cilag, grants from Eli-Lily, grants from Pfizer, outside the submitted work; and Prof Wong was a member of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ADHD Guideline Group and the British Association for Psychopharmacology ADHD guideline group and acted as an advisor to Shire.

Prof. Alessandro Zuddas served in an advisory or consultancy role for Angelini, Lundbeck, Otsuka, EduPharma, Shire and Viforpharma. He received conference support or speaker's fee by Angelini and EduPharma. He is/has been involved in clinical trials conducted by Roche, Lundbeck, Janssen, Servier, Shire & Viforpharma. He received royalties from Oxford University Press and Giunti OS. The present work is unrelated to the above grants and relationships.

Prof. Chris Hollis reports grants from European Union FP7 programme, H2020, National Institute of Health Research (NIHR) and Medical Research Council (MRC) during the conduct of the study; He is a member of the European ADHD Guideline Group (EAGG) and NICE ADHD Guideline Committee.

Prof. Kerstin Konrad raportează subvenții de la programul FP7 al Uniunii Europene, Fundația Germană pentru Cercetare și Ministerul Federal German al Cercetării și Educației.

Dr. Elizabeth Liddle a beneficiat de sprijin financiar din partea Wellcome Trust.

Dr. Suzanne McCarthy a primit onorariu de vorbitor, sprijin pentru deplasare și sprijin pentru cercetare din partea Shire.

## Anexa A. Date suplimentare

↓ Descărcați toate fișierele suplimentare

🔗 Ce sunt acestea? ↗

Următoarele sunt date suplimentare la acest articol:

📄 Download: Descărcați documentul Word (150KB)

📄 Download: Descărcați documentul Word (48KB)

📄 Download: Descărcați documentul Word (40KB)

📄 Download: Descărcați fișierul Comma Separated Value (57KB)

Recommended articles

## Referințe

Atzori et al., 2009 P. Atzori, T. Usala, S. Carucci, F. Danjou, A. Zuddas

Factori predictivi pentru utilizarea persistentă și conformitatea metilfenidatului cu eliberare imediată: un studiu naturalist de 36 de luni

J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 19 (2009), pp. 673-681, [10.1089/cap.2008.0146](https://doi.org/10.1089/cap.2008.0146) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Biederman și colab., 2009 J. Biederman, M.C. Monuteaux, T. Spencer, T.E. Wilens, S.V. Faraone

Stimulanții protejează împotriva tulburărilor psihiatrice la tinerii cu ADHD? Un studiu de urmărire pe 10 ani

Pediatrics, 124 (2009), pp. 71-78, [10.1542/peds.2008-3347](https://doi.org/10.1542/peds.2008-3347) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Chammas et al., 2014** M. Chammas, G.A. Ahronheim, L. Hechtman

**Reintroducerea tratamentului stimulant pentru pacienții cu ADHD, după psihoza legată de stimulent**

Clin. Pract., 11 (2014), pp. 289-294, [10.2217/cpr.14.26](https://doi.org/10.2217/cpr.14.26) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Chang și colab., 2016** Z. Chang, B.M. D'Onofrio, P.D. Quinn, P. Lichtenstein, H. Larsson

**Medicamente pentru tulburarea de deficit de atenție / hiperactivitate și riscul de depresie: un studiu de cohortă longitudinal la nivel național**

Biol. Psychiatry, 80 (2016), pp. 916-922, [10.1016/j.biopsych.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.018) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Chang și colab., 2014** Z. Chang, P. Lichtenstein, L. Halldner, B. D'Onofrio, E. Serlachius, S. Fazel, N. Långström, H. Larsson

**Medicația stimulentă ADHD și riscul de abuz de substanțe**

J. Psihologia copilului. Psychiatry, 55 (2014), pp. 878-885, [10.1111/jcpp.12164](https://doi.org/10.1111/jcpp.12164) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Cherland și Fitzpatrick, 1999** E. Cherland, R. Fitzpatrick

**Efectele secundare psihotice ale psihostimulantelor: o revizuire de 5 ani**

Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr., 44 (1999), pp. 811-813

[Vizualizați la editor](#) ↗ [Crossref](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Corkum și colab., 1999** P. Corkum, H. Moldofsky, S. Hogg-Johnson, T. Humphries, R. Tannock

**Probleme de somn la copiii cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate: impactul subtipului, comorbiditatea și medicația stimulantă**

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 38 (1999), pp. 1285-1293, [10.1097/00004583-199910000-00018](https://doi.org/10.1097/00004583-199910000-00018) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Cortese și colab., 2015** S. Cortese, P. Panei, R. Arcieri, E.A.P. Germinario, A. Capuano, L. Margari, F. Chiarotti, P. Curatolo

**Siguranța metilfenidatului și a atomoxetinei la copiii cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD): date din registrul național italian ADHD**

CNS Drugs, 29 (2015), pp. 865-877, [10.1007/s40263-015-0266-7](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0266-7) ↗

[View at publisher](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Edvinsson și Ekselius, 2018** D. Edvinsson, L. Ekselius

**Tolerabilitatea și siguranța pe termen lung a tratamentului farmacologic al tulburării de deficit de atenție/hiperactivitate la adulți: un studiu naturalist prospectiv de 6 ani**

J. Clin. Psychopharmacol., 38 (2018), pp. 370-375, [10.1097/JCP.0000000000000917](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000917) ↗

[View at publisher](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Ekinci et al., 2017** O. Ekinci, S. Gunes, N. Ekinci

**Simptome psihotice asociate cu trecerea de la metilfenidat OROS la metilfenidat cu eliberare modificată. ANADOLU PSIKIYATRI Derg.-Anatol**

J. Psihiatrie, 18 (2017), pp. 410-412

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Erkuran et al., 2016** H.O. Erkuran, B. Cakaloz, O. Onen, A. Kutlu

**Tentativă de suicid cu ingestie de metilfenidat cu acțiune prelungită în doză mare: prezentare de caz**

Klin. Psikofarmakol. Bul., 26 (2016), pp. 316-318, [10.5455/bcp.20151223093022](https://doi.org/10.5455/bcp.20151223093022) ↗

[View at publisher ↗](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Eryilmaz et al., 2014 G. Eryilmaz, I.G. Gul, O. Yorbik, N. Isiten

**Toxicitatea metilfenidatului cu acțiune prelungită: un raport de caz Uzun etkili metilfenidat toksisitesi: Bir olgu sunumu**

Klin. Psikofarmakol. Bul., 24 (2014), pp. 384-386, [10.5455/bcp.20140709015737 ↗](#)

[Vezi la editor ↗](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Agenția Europeană pentru Medicamente, 2007 Agenția Europeană pentru Medicamente

**Metilfenidat - Sesizare în temeiul articolului 31 - Anexa II**

(2007)

[Google Scholar ↗](#)

Fosi et al., 2013 T. Fosi, M.T. Lax-Pericall, R.C. Scott, B.G. Neville, S.E. Aylett

**Tratamentul cu metilfenidat al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție la tinerii cu dificultăți de învățare și epilepsie greu de tratat: dovezi ale beneficiului clinic**

Epilepsia, 54 (2013), pp. 2071-2081

[Vezi la editor ↗](#) [Crossref ↗](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Freeman et al., 2000 R.D. Freeman, D.K. Fast, L. Burd, J. Kerbeshian, M.M. Robertson, P. Sandor

**O perspectivă internațională asupra sindromului Tourette: constatări selectate de la 3.500 de persoane din 22 de țări**

Dev. Med. Child Neurol., 42 (2000), pp. 436-447

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Gadow et al., 1999 K.D. Gadow, J. Sverd, J. Sprafkin, E.E. Nolan, S. Grossman

**Terapia pe termen lung cu metilfenidat la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție comorbidă și tulburare cronică de ticuri multiple**

Arh. Gen. Psychiatry, 56 (1999), pp. 330-336

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Garland, 1998 E.J. Garland

**Abuzul intranasal de metilfenidat prescris**

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 37 (1998), pp. 573-574, [10.1097/00004583-199806000-00006 ↗](#)

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Gau și Chiang, 2009 S.S.-F. Gau, H.-L. Chiang

**Probleme și tulburări de somn în rândul adolescenților cu tulburări de deficit de atenție/hiperactivitate persistente și sub prag**

Sleep, 32 (2009), pp. 671-679

[Crossref ↗](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Ghuman et al., 2001 J.K. Ghuman, G.S. Ginsburg, G. Subramaniam, H.S. Ghuman, A.S. Kau, M.A. Riddle

**Psihostimulante la copiii preșcolari cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate: dovezi clinice dintr-o instituție de tulburări de dezvoltare**

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 40 (2001), pp. 516-524

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Ginsberg și colab., 2015 Y. Ginsberg, N. Långström, H. Larsson, N. Lindefors

**Rezultatul tratamentului pe termen lung la deținuții adulți de sex masculin cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate: urmărire naturală de trei ani a unui studiu de 52 săptămâni cu metilfenidat**

J. Clin. Psychopharmacol., 35 (2015), pp. 535-543, [10.1097/JCP.0000000000000395 ↗](#)



[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Goyer et al., 1979](#) P.F. Goyer, G.C. Davis, J.L. Rapoport

### Abuzul de medicamente stimulante prescrise de către un băiat hiperactiv în vârstă de 13 ani

J. Am. Acad. Child Psychiatry, 18 (1979), pp. 170-175

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Gross-Tsur și colab., 2004](#) V. Gross-Tsur, A. Joseph, R.S. Shalev

### Halucinații în timpul tratamentului cu metilfenidat

Neurologie, 63 (2004), pp. 753-754

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Gucuyener și colab., 2003](#) K. Gucuyener, A.K. Erdemoglu, S. Senol, A. Serdaroglu, S. Soysal, A.I. Kockar

### Utilizarea metilfenidatului pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție la pacienții cu epilepsie sau anomalii electroencefalografice

J. Child Neurol., 18 (2003), pp. 109-112, [10.1177/08830738030180020601 ↗](#)

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Guerdjikova și McElroy, 2013](#) A.I. Guerdjikova, S.L. McElroy

### Metilfenidat adjuvant în tratamentul bulimiei nervoase Co-ocurente cu tulburare bipolară și dependență de substanțe

Innov. Clin. Neurosci, 10 (2013), pp. 30-33

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Hammerness și colab., 2017](#) P. Hammerness, C. Petty, S.V. Faraone, J. Biederman

### Stimulantele reduc riscul consumului de alcool și substanțe la tinerii cu ADHD? O analiză secundară a unui studiu prospectiv deschis de 24 de luni privind metilfenidatul cu eliberare osmotică

J. Atten. Disord., 21 (2017), pp. 71-77, [10.1177/1087054712468051 ↗](#)

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Haynes și colab., 2015](#) V. Haynes, P. Lopez-Romero, E. Anand

### Tulburarea de deficit de atenție / hiperactivitate în cadrul Treatment Outcomes Research (AUTOR): un studiu observațional european la subiecți pediatrici

ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord., 7 (2015), pp. 295-311, [10.1007/s12402-015-0177-y ↗](#)

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Hechtman et al., 2004](#) L. Hechtman, H. Abikoff, R.G. Klein, G. Weiss, C. Resnitz, J. Kouri, C. Blum, B. Greenfield, J. Etcovitch, K. Fleiss, S. Pollack

### Rezultatele academice și starea emoțională a copiilor cu ADHD tratați cu metilfenidat pe termen lung și tratament psihosocial multimodal

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 43 (2004), pp. 812-819

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Hechtman și colab., 1984](#) L. Hechtman, G. Weiss, T. Perlman

### Rezultatul adultului tânăr al copiilor hiperactivi care au primit tratament stimulant pe termen lung

J. Am. Acad. Child Psychiatry, 23 (1984), pp. 261-269

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Hemmer et al., 2001](#) S.A. Hemmer, J.F. Pasternak, S.G. Zecker, B.L. Trommer

### Terapia stimulentă și riscul de convulsii la copiii cu ADHD

Pediatr. Neurol., 24 (2001), pp. 99-102

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

**Hennig și colab., 2017** T. Hennig, E.S. Jaya, U. Koglin, T.M. Lincoln

Asocieri ale deficitului de atenție/hiperactivității și ale altor tulburări din copilărie cu experiențe și tulburări psihotice în adolescență

Eur. Child Adolesc. Psychiatry, 26 (2017), pp. 421-431, [10.1007/s00787-016-0904-8](https://doi.org/10.1007/s00787-016-0904-8) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Hetrick et al., 2010** S.E. Hetrick, A.G. Parker, P. Callahan, R. Purcell

Cartografierea dovezilor: ilustrarea unei metodologii emergente pentru îmbunătățirea practicii bazate pe dovezi în domeniul sănătății mintale a tinerilor

J. Eval. Clin. Pract., 16 (2010), pp. 1025-1030, [10.1111/j.1365-2753.2008.01112.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2008.01112.x) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Huang și colab., 2018** K.-L. Huang, H.-T. Wei, J.-W. Hsu, Y.-M. Bai, T.-P. Su, C.-T. Li, W.-C. Lin, S.-J. Tsai, W.-H. Chang, T.-J. Chen, M.-H. Chen

Riscul de tentative de suicid la adolescenții și adulții tineri cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție: un studiu longitudinal la nivel național

Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci., 212 (2018), pp. 234-238, [10.1192/bjp.2018.8](https://doi.org/10.1192/bjp.2018.8) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Huss et al., 2008** M. Huss, F. Poustka, G. Lehmkuhl, U. Lehmkuhl

Nici o creștere a riscului pe termen lung pentru tulburările de consum de nicotină după tratamentul cu metilfenidat la copiii cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate (ADHD): dovezi dintr-un studiu retrospectiv non-randomizat

J. Neural Transm. Vienna Austria, 1996 (115) (2008), pp. 335-339, [10.1007/s00702-008-0872-3](https://doi.org/10.1007/s00702-008-0872-3) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Ickowicz, 2002** A. Ickowicz

Combi-nația bupropion-metilfenidat și crizele grand mal

Can. J. Psychiatry - Rev. Can. Psychiatr., 47 (2002), pp. 790-791

[Găsirea PDF...](#) [Crossref](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Imbert et al., 2013** B. Imbert, J. Cohen, N. Simon

Abuzul intravenos de metilfenidat

J. Clin. Psychopharmacol., 33 (2013), pp. 720-721, [10.1097/JCP.0b013e31829839a4](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31829839a4) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Jaffe, 1991** S.L. Jaffe

Studiu de caz. Abuzul intranasal de metilfenidat prescris de către un adolescent cu ADHD care abuza de alcool și droguri

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 30 (1991), pp. 773-775

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Crossref](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Jerrell et al., 2014** J.M. Jerrell, R.S. McIntyre, Y.-M.M. Park

Correlates of incident bipolar disorder in children and adolescents diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder

J. Clin. Psychiatry (2014), pp. e1278-e1283, [10.4088/JCP.14m09046](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09046) ↗

[View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Kazanci et al., 2015** S.Y. Kazanci, M.C. Tarakcioglu, L. Bulbul, N.O. Saglam, S. Hatipoglu

Should we continue methylphenidate treatment despite orofacial or extremity dyskinesias? Klin. Psikofarmakol

Bul. Bull. Clin. Psychopharmacol., 25 (2015), pp. 399-402

[Crossref ↗](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Kessler et al., 2006](#) R.C. Kessler, L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C.K. Conners, O. Demler, S.V. Faraone, L.L. Greenhill, M.J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T.B. Ustun, E.E. Walters, A.M. Zaslavsky

## The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the national comorbidity survey replication

Am. J. Psychiatry, 163 (2006), pp. 716-723, [10.1176/ajp.2006.163.4.716 ↗](#)

[View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Khantzian et al., 1984](#) E.J. Khantzian, F. Gawin, H.D. Kleber, C.E. Riordan

## Methylphenidate (Ritalin®) treatment of cocaine dependence—a preliminary report

J. Subst. Abuse Treat., 1 (1984), pp. 107-112, [10.1016/0740-5472\(84\)90033-3 ↗](#)

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Kittel-Schneider et al., 2016](#) S. Kittel-Schneider, S. Spiegel, T. Renner, M. Romanos, A. Reif, S. Reichert, J. Heupel, L. Schnetzler, H. Stopper, C. Jacob

## Cytogenetic effects of chronic methylphenidate treatment and chronic social stress in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder

Pharmacopsychiatry, 49 (2016), pp. 146-154, [10.1055/s-0035-1569361 ↗](#)

[View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Klein-Schwartz, 2002](#) W. Klein-Schwartz

## Abuzul și toxicitatea metilfenidatului

Curr. Opin. Pediatr., 14 (2002), pp. 219-223

[Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Kutlu și colab., 2017](#) A. Kutlu, U.A. Ardic, E.S. Ercan

## Efectul metilfenidatului asupra dereglementării emoționale la copiii cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate + tulburare opozițională provocatoare / tulburare de comportament

J. Clin. Psychopharmacol., 37 (2017), pp. 220-225, [10.1097/JCP.0000000000000668 ↗](#)

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Lee, 2016](#) B.J. Lee

## Tratamentul cu aripiprazol la un pacient cu schizofrenie și parkinsonism sever indus de antipsihotice după utilizarea pe termen lung a metilfenidatului: un raport de caz -. Klin. Psikofarmakol

Bul.-Bull. Clin. Psychopharmacol, 26 (2016), pp. 64-67

[Găsirea PDF...](#) [Crossref ↗](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Lee et al., 2016](#) M.J. Lee, K.C. Yang, Y.C. Shyu, S.S. Yuan, C.J. Yang, S.Y. Lee, T.L. Lee, L.J. Wang

## Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, tratamentul acesteia cu medicamente și probabilitatea de a dezvolta o tulburare depresivă: un studiu național bazat pe populație în Taiwan. [Erratum apare în J Affect Disord. 2016 Jan 15;190:122]

J. Affect. Disord., 189 (2016), pp. 110-117, [10.1016/j.jad.2015.09.015 ↗](#)

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

[Liang și colab., 2018](#) S.H.-Y. Liang, Y.-H. Yang, T.-Y. Kuo, Y.-T. Liao, T.-C. Lin, Y. Lee, R.S. McIntyre, B.A. Kelsen, T.-N. Wang, V.C.-H. Chen

## Reducerea riscului de suicid la tinerii cu tulburare de deficit de atenție / hiperactivitate cărora li s-a prescris metilfenidat: un studiu de cohortă bazat pe populația națională din Taiwan

Res. Dev. Disabil., 72 (2018), pp. 96-105, [10.1016/j.ridd.2017.10.023 ↗](#)

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

Lipkin et al., 1994 P.H. Lipkin, I.J. Goldstein, A.R. Adesman

## Ticuri și dischinezii asociate cu tratamentul stimulant în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție

Arh. Pediatr. Adolesc. Med., 148 (1994), pp. 859-861, [10.1001/archpedi.1994.02170080089017](https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170080089017) ↗

[Găsirea PDF...](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Lucas și Weiss, 1971 A.R. Lucas, M. Weiss

## Halucinoza metilfenidatului

JAMA, 217 (1971), pp. 1079-1081

[Găsirea PDF...](#) [Crossref](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Man et al., 2017 K.K.C. Man, D. Coghill, E.W. Chan, W.C.Y. Lau, C. Hollis, E. Liddle, T. Banaschewski, S. McCarthy, A. Neubert, K.

Sayal, P. Ip, M.J. Schuemie, M.C.J.M. Sturkenboom, E. Sonuga-Barke, J. Buitelaar, S. Carucci, A. Zuddas, H. Kovshoff, P. Garas, P. Nagy, S.K. Inglis, K. Konrad, A. Häge, E. Rosenthal, I.C.K. Wong

## Asocierea riscului de tentative de suicid cu tratamentul cu metilfenidat

JAMA Psychiatry, 74 (2017), pp. 1048-1055, [10.1001/jamapsychiatry.2017.2183](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2183) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Man et al., 2016 K.K.C. Man, D. Coghill, E.W. Chan, C.Y. Wallis, C.Y. Lau, C. Hollis, E. Liddle, T. Banaschewski, S. McCarthy, A.

Neubert, K. Sayal, P. Ip, I.C.K. Wong

## Metilfenidatul și riscul de tulburări psihotice și halucinații la copii și adolescenți într-un sistem de sănătate mare

Transl. Psihiatrie (2016)

[Google Scholar](#) ↗

Mannuzza et al., 2008 S. Mannuzza, R.G. Klein, N.L. Truong, J.L. Moulton, E.R. Roizen, K.H. Howell, F.X. Castellanos

## Vârsta inițierii tratamentului cu metilfenidat la copiii cu ADHD și abuzul ulterior de substanțe: urmărire prospectivă până la vârsta adultă

Am. J. Psychiatry, 165 (2008), pp. 604-609, [10.1176/appi.ajp.2008.07091465](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091465) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Marangoni și colab., 2015 C. Marangoni, L.D. Chiara, G.L. Faedda

## Tulburarea bipolară și ADHD: comorbiditate și distincții diagnostice

Curr. Psychiatry Rep., 17 (2015), p. 67, [10.1007/s11920-015-0604-y](https://doi.org/10.1007/s11920-015-0604-y) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Miake-Lye et al., 2016 I.M. Miake-Lye, S. Hempel, R. Shanman, P.G. Shekelle

## Ce este o hartă a dovezilor? O revizuire sistematică a hărților de dovezi publicate și a definițiilor, metodelor și produselor acestora

Syst. Rev., 5 (2016), p. 28, [10.1186/s13643-016-0204-x](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0204-x) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Molina et al., 2009 B.S.G. Molina, S.P. Hinshaw, J.M. Swanson, L.E. Arnold, B. Vitiello, P.S. Jensen, J.N. Epstein, B. Hoza, L.

Hechtman, H.B. Abikoff, G.R. Elliott, L.L. Greenhill, J.H. Newcorn, K.C. Wells, T. Wigal, R.D. Gibbons, K. Hur, P.R. Houck

## MTA la 8 ani: Follow-up prospectiv al copiilor tratați pentru ADHD de tip combinat într-un studiu multisite

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 48 (2009), pp. 484-500, [10.1097/CHI.0b013e31819c23d0](https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819c23d0) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Grupul cooperativ MTA, 2004 Grupul de Cooperare MTA

## Studiul de urmărire a tratamentului multimodal al ADHD al Institutului Național de Sănătate Mintală: Rezultatele la 24 de luni ale strategiilor de tratament pentru tulburarea de deficit de

atenție/hiperactivitate

Pediatrie, 113 (2004), pp. 754-761

[Google Scholar](#) ↗

[Mulas et al., 2014](#) F. Mulas, P. Roca, G. Ros-Cervera, R. Gandia-Beneto, P. Ortiz-Sanchez

Managementul farmacologic al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție cu metilfenidat și atomoxetină într-un context de epilepsie Manejo farmacologico del trastorno por deficit de atencion/hiperactividad con metilfenidato y atomoxetina en un contexto de epilepsia

Rev. Neurol., 58 (2014), pp. S43-S49

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Nolan et al., 1999](#) E.E. Nolan, K.D. Gadow, J. Sprafkin

Retragerea medicației stimulante în timpul terapiei pe termen lung la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție comorbidă și tulburare cronică de ticuri multiple

Pediatrie, 103 (1999), pp. 730-737

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Paternite et al., 1999](#) C.E. Paternite, J. Loney, H. Salisbury, M.A. Whaley

Neatenția-supraactivitate în copilărie, agresivitatea și istoricul medicației stimulante ca predictorii ai rezultatelor tinerilor adulți

J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 9 (1999), pp. 169-184, [10.1089/cap.1999.9.169](#) ↗

[View at publisher](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Philipsen et al., 2015](#) A. Philipsen, T. Jans, E. Graf, S. Matthies, P. Borel, M. Colla, L. Gentschow, D. Langner, C. Jacob, S. Gros-Lesch,

E. Sobanski, B. Alm, M. Schumacher-Stien, M. Roesler, W. Retz, P. Retz-Junginger, B. Kis, M. Abdel-Hamid, V. Heinrich, M. Huss, C. Kornmann, A. Burger, E. Perlov, G. Ihorst, M. Schlander, M. Berger, L. Tebartz van Elst, Comparația dintre, M, Psihoterapia la adulți, A.S.C

Efectele psihoterapiei de grup, consilierii individuale, metilfenidatului și placebo în tratamentul tulburării de deficit de atenție/hiperactivitate la adulți: Un studiu clinic randomizat

JAMA Psychiatry, 72 (2015), pp. 1199-1210, [10.1001/jamapsychiatry.2015.2146](#) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Quinn și Rapoport, 1975](#) P.O. Quinn, J.L. Rapoport

Urmărirea timp de un an a băieților hiperactivi tratați cu imipramină sau metilfenidat

Am. J. Psychiatry, 132 (1975), pp. 241-245

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Rashid și Mitelman, 2007](#) J. Rashid, S. Mitelman

Metilfenidat și halucinații somatice

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 46 (2007), pp. 945-946, [10.1097/CHI.0b013e318067fd7c](#) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Riddle et al., 1995](#) M.A. Riddle, K.A. Lynch, L. Scahill, A. de Vries, D.J. Cohen, J.F. Leckman

Întreruperea și reînceperea metilfenidatului în timpul tratamentului pe termen lung al copiilor cu tulburare Tourette și tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție: Un studiu pilot

J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 5 (1995), pp. 205-214, [10.1089/cap.1995.5.205](#) ↗

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[Rosenfeld, 1979](#) A.A. Rosenfeld


Depresie și regresie psihotică în urma utilizării prelungite și a retragerii metilfenidatului: raport de caz

Am. J. Psychiatry, 136 (1979), pp. 226-228

[Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Salpekar și Mishra, 2014 J.A. Salpekar, G. Mishra


## Aspecte cheie în abordarea comorbidității tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție și epilepsiei pediatrice

Epilepsy Behav., 37 (2014), pp. 310-315, [10.1016/j.yebeh.2014.04.021](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.021) 

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Schertz și Steinberg, 2008 M. Schertz, T. Steinberg


## Convulsii induse de tratamentul combinat de metilfenidat și sertralină

J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 18 (2008), pp. 301-303, [10.1089/cap.2007.0141](https://doi.org/10.1089/cap.2007.0141) 

[Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Schrantee et al., 2018 A. Schrantee, C. Bouziane, E.E. Bron, S. Klein, M.A. Bottelier, J.J.S. Kooij, S.A.R.B. Rombouts, L. Reneman

## Efectele pe termen lung ale expunerii la stimulente asupra răspunsului fluxului sanguin cerebral la metilfenidat și comportament în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție

Brain Imaging Behav., 12 (2018), pp. 402-410, [10.1007/s11682-017-9707-x](https://doi.org/10.1007/s11682-017-9707-x) 

[Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Schubiner și colab., 1995 H. Schubiner, A. Tzelepis, J.H. Isaacson, L.H. Warbasse, M. Zacharek, J. Musial


## Diagnosticul dual al tulburării de deficit de atenție / hiperactivitate și abuzul de substanțe: rapoarte de caz și revizuirea literaturii

J. Clin. Psychiatry, 56 (1995), pp. 146-150

[Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Shyu et al., 2015 Y.C. Shyu, S.S. Yuan, S.Y. Lee, C.J. Yang, K.C. Yang, T.L. Lee, L.J. Wang


## Tulburarea de deficit de atenție / hiperactivitate, utilizarea metilfenidatului și riscul de a dezvolta tulburări de spectru schizofrenic: un studiu național bazat pe populație în Taiwan

Schizophr. Res., 168 (2015), pp. 161-167, [10.1016/j.schres.2015.08.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033) 

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Silvestri și colab., 2009 R. Silvestri, A. Gagliano, I. Aricò, T. Calarese, C. Cedro, O. Bruni, R. Conduro, E. Germanò, G. Gervasi, R. Siracusano, G. Vita, P. Bramanti

## Tulburări de somn la copiii cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) înregistrate peste noapte prin video-polisomnografie

Sleep Med., 10 (2009), pp. 1132-1138, [10.1016/j.sleep.2009.04.003](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.04.003) 

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Socanski et al., 2018 D. Socanski, N. Jovic, H. Beneventi, A. Herigstad


## Utilizarea pe termen lung a metilfenidatului la un băiat cu tumoră hipotalamică, epilepsie rezistentă la medicamente și ADHD

Epilepsie comportamentală. Case Rep., 10 (2018), pp. 82-85, [10.1016/j.ebcr.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.03.002) 

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Sprafkin și Gadow, 1993 J. Sprafkin, K.D. Gadow

## Raport de caz: patru cazuri presupuse de exacerbare a ticurilor induse de metilfenidat: îndoieli metodologice și clinice

J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 3 (1993), pp. 231-244, [10.1089/cap.1993.3.231](https://doi.org/10.1089/cap.1993.3.231) 

[Vizualizați în Scopus](#)  [Google Scholar](#) 

Steinhausen și Bisgaard, 2014 H.-C. Steinhausen, C. Bisgaard

Tulburările legate de consumul de substanțe în asociere cu tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate, tulburările psihice comorbide și medicația într-un eșantion la nivel național  
Eur. Neuropsychopharmacol., 24 (2014), pp. 232-241, [10.1016/j.euroneuro.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.003) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Torgersen și colab., 2012** T. Torgersen, B. Gjervan, H.M. Nordahl, K. Rasmussen

**Factori predictivi pentru o durată mai mare de 3 ani a tratamentului stimulent central în tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate la adulți: un studiu retrospectiv, naturalist**

J. Clin. Psychopharmacol., 32 (2012), pp. 645-652, [10.1097/JCP.0b013e3182664dbc](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182664dbc) ↗

[View at publisher](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Varley et al., 2001** C.K. Varley, J. Vincent, P. Varley, R. Calderon

**Apariția ticurilor la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție tratați cu medicamente stimulante**

Compr. Psychiatry, 42 (2001), pp. 228-233

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Villafuerte-Trisolini și colab., 2017** B. Villafuerte-Trisolini, F. Adrianzén-Álvarez, K.R. Duque, J. Palacios-García, D. Vizcarra-Escobar

**Model ciclic alternativ asociat cu catacterie și bruxism la un pacient în vârstă de 10 ani**

J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med., 13 (2017), pp. 511-512, [10.5664/jcsm.6510](https://doi.org/10.5664/jcsm.6510) ↗

[View at publisher](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Wang et al., 2016a** L.J. Wang, Y.C. Shyu, S.S. Yuan, C.J. Yang, K.C. Yang, T.L. Lee, S.Y. Lee

**Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, farmacoterapia acesteia și riscul de a dezvolta tulburare bipolară: un studiu național bazat pe populație în Taiwan.[Erratum apare în J Psychiatr Res. 2016 Apr;75:22]**

J. Psychiatr. Res., 72 (2016), pp. 6-14, [10.1016/j.jpsychires.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.014) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Google Scholar](#) ↗

**Wang et al., 2016b** L.J. Wang, K.C. Yang, S.Y. Lee, C.J. Yang, T.S. Huang, T.L. Lee, S.S. Yuan, Y.C. Shyu

**Inițierea și persistența farmacoterapiei pentru tinerii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție în Taiwan**

PLoS One, 11 (8) (2016), [10.1371/journal.pone.0161061](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161061) ↗

(fără paginare)

[View at publisher](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Waserman și colab., 1983** J. Waserman, S. Lal, S. Gauthier

**Sindromul Gilles de la Tourette la gemenii monoziagoți**

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 46 (1983), pp. 75-77

[View at publisher](#) ↗ [Crossref](#) ↗ [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Weiner et al., 1978** W.J. Weiner, P.A. Nausieda, H.L. Klawans

**Corea indusă de metilfenidat: raport de caz și implicații farmacologice**

Neurology, 28 (1978), pp. 1041-1044

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Weiss et al., 1975** G. Weiss, E. Kruger, U. Danielson, M. Elman

**Efectul tratamentului pe termen lung al copiilor hiperactivi cu metilfenidat**

Can. Med. Assoc. J., 112 (1975), pp. 159-165

[Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

**Wilens și colab., 2005** T. Wilens, K. McBurnett, M. Stein, M. Lerner, T. Spencer, M. Wolraich

## Tratamentul ADHD cu metilfenidat OROS o dată pe zi: rezultate finale ale unui studiu deschis pe termen lung

J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 44 (2005), pp. 1015-1023, [10.1097/01.chi.0000173291.28688.e7](https://doi.org/10.1097/01.chi.0000173291.28688.e7) ↗

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

Young, 1981 J.G. Young

## Halucinoza indusă de metilfenidat: istorii de caz și posibile mecanisme de acțiune

J. Dev. Behav. Pediatr., 2 (1981), p. 35

 [Vezi PDF](#) [Vezi articolul](#) [Vizualizați în Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

- 1 Inclusiv rezultatele anticipate în studiu ca fiind benefice.
- 2 Această determinare s-a bazat pe lectura noastră a concluziei autorilor. Rețineți că criteriile de siguranță/tolerabilitate ale autorilor pot diferi între studii.
- 3 Cinci studii au utilizat baza de date a asigurărilor de sănătate la nivel național din Taiwan. Deși durata medie a tratamentului cu MPH nu a fost indicată în mod explicit ca fiind de peste 12 luni în aceste cinci studii, un studiu privind persistența tratamentului utilizând aceeași bază de date indică faptul că proporția cazurilor de ADHD care persistă în tratamentul cu MPH timp de peste 12 luni este de peste 50% ([Wang et al., 2016b](#)).
- 4 A se vedea secțiunea Dispoziție scăzută sau depresie; Iritabilitate/reactivitate emoțională; Comportament/idea suicidară; Psihoză și simptome asemănătoare psihozei.; Convulsii sau anomalii EEG; Tulburări de somn.
- 5 A se vedea secțiunea privind Tulburările de somn.
- 6 A se vedea secțiunea privind tulburarea bipolară.
- 7 A se vedea secțiunea privind dispoziția scăzută sau depresia.
- 8 A se vedea secțiunea privind comportamentul/idea suicidară.
- 9 A se vedea secțiunea privind anxietatea.