

Atomoxetina no Tratamento da Perturbação da Hiperatividade - Défice de Atenção: Casuística de um Hospital Terciário Português

Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Case Series of a Tertiary Care Portuguese Hospital

Daniel Gonçalves¹, Carmen Silva¹, Lara Lourenço¹, Micaela Guardiano²

Autor Correspondente:

Daniel Gonçalves [danieldiasgoncalves@gmail.com]
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

RESUMO

INTRODUÇÃO: A perturbação da hiperatividade - défice de atenção (PHDA) é a doença neurocomportamental mais comum em idade pediátrica, sendo frequentemente necessário na sua abordagem terapêutica o uso de medidas farmacológicas. A atomoxetina, inibidor seletivo da recaptção pré-sináptica de noradrenalina, é um fármaco não estimulante aprovado desde 2002 para o tratamento da PHDA na criança e no adolescente.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, num hospital terciário, o perfil de prescrição de atomoxetina, incluindo o motivo de prescrição, comorbilidades, dosagem, eficácia e eventuais efeitos adversos.

MÉTODOS: Efetuamos um estudo retrospectivo de todos os doentes com o diagnóstico de PHDA, que iniciaram tratamento com atomoxetina num período de 24 meses.

RESULTADOS: A amostra consistiu em 43 doentes, dos quais 39 completaram pelo menos 2 meses de tratamento com atomoxetina, tendo-se obtido sucesso terapêutico em 71,8% dos doentes, com um bom perfil de segurança (apenas 3 doentes descontinuaram o fármaco por efeitos adversos).

CONCLUSÃO: Os autores realçam a segurança e a eficácia da atomoxetina no tratamento da PHDA, na amostra estudada, sobretudo após a ocorrência de efeitos adversos ou em situações de baixa eficácia do tratamento com psicoestimulantes.

PALAVRAS-CHAVE: Cloridrato de Atomoxetina/uso terapêutico; Criança; Perturbação da Hiperatividade - Défice de Atenção/tratamento

1. Assistente Hospitalar de Pediatria na Unidade de Neurodesenvolvimento do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

2. Assistente Hospitalar de Pediatria, Coordenadora da Unidade de Neurodesenvolvimento do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

Recebido: 09/07/2018 - Aceite: 17/09/2018

ABSTRACT

INTRODUCTION: Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common pediatric neurobehavioral disorder, and use of pharmacological agents is often necessary in its therapeutic approach. Atomoxetine, a selective presynaptic noradrenaline reuptake inhibitor, is a non-stimulant drug approved since 2002 for treatment of ADHD in children and adolescents.

The goal of this study was to evaluate the prescribing profile of atomoxetine, including main indications for prescription, comorbidities, dosage, efficacy and possible adverse events, in a tertiary hospital.

METHODS: A retrospective study of all patients diagnosed with ADHD who started treatment with atomoxetine within 24 months.

RESULTS: The sample consisted of 43 patients, of whom 39 completed at least 2 months of treatment with atomoxetine, achieving a therapeutic efficacy of 71.8% with a good safety profile (only 3 patients discontinued the drug due to adverse events).

CONCLUSION: The authors emphasize the safety and efficacy of atomoxetine in the treatment of ADHD in the studied sample, especially after adverse effects or low efficacy of treatment with psychostimulants.

KEYWORDS: Atomoxetine Hydrochloride/therapeutic use; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy; Child

INTRODUÇÃO

A perturbação da hiperatividade - défice de atenção (PHDA) é a doença neurocomportamental mais comum em idade pediátrica.¹ Trata-se de uma patologia que se apresenta na criança e no adolescente com sintomas de hiperatividade, impulsividade e/ou desatenção, sendo estes sintomas causa frequente de disfunção emocional, familiar² e social, assim como uma das comorbilidades mais frequentes nas crianças com dificuldades de aprendizagem.³

O tratamento da PHDA habitualmente requer uma abordagem multimodal,⁴ que pode incluir medicação estimulante como o metilfenidato (MPH), não estimulante como a atomoxetina (ATX) e medidas não farmacológicas como a terapia cognitivo-comportamental.⁵ Relativamente ao tratamento farmacológico, os psicoestimulantes são habitualmente a terapêutica de primeira linha, tendo em conta o seu já longo historial de eficácia e perfil de segurança.⁶ Contudo, o uso de MPH tem suscitado preocupações com o potencial desenvolvimento de tiques, alteração do perfil de sono ou efeitos no sistema cardiovascular.⁷

A ATX é um fármaco não estimulante, que está licenciado para o tratamento da PHDA desde novembro de 2002.⁸ Trata-se de um inibidor seletivo da recaptção pré-sináptica de noradrenalina no córtex pré-frontal, originando um aumento da transmissão noradrenérgica, importante para a atenção, aprendizagem, memória e resposta adaptativa.⁹ A não acumulação extracelular

da dopamina no núcleo *accumbens* e no estriado tornam pouco provável o agravamento ou início de tiques com o início da medicação, assim como o risco de abuso.¹⁰ Desde o início da sua comercialização, a atomoxetina tem vindo progressivamente a aumentar a sua taxa de prescrição, sendo que atualmente 9,3% das crianças dos Estados Unidos da América medicadas para PHDA estão medicadas com atomoxetina (*versus* 69,8% medicadas com psicoestimulantes).¹¹

Em Portugal, apesar da sua aprovação pelo Infarmed ter ocorrido em outubro de 2005,¹² a comparticipação em 37% pelo Serviço Nacional de Saúde apenas foi efetivada em 2014, o que veio facilitar a prescrição da ATX.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, na consulta de Neurodesenvolvimento do Serviço de Pediatria de um hospital terciário, quais os motivos que motivaram a prescrição de ATX, as comorbilidades que as crianças ou adolescentes apresentavam, o subtipo de PHDA (combinado, predominantemente desatento ou predominantemente hiperativo-impulsivo), a dosagem utilizada, assim como a eficácia e os efeitos adversos.

MÉTODOS

Foi efetuado um estudo retrospectivo, baseado na análise dos processos clínicos eletrónicos de todos os doentes seguidos em consulta de Neurodesenvolvimento de um hospital terciário, com o diagnóstico de PHDA, que iniciaram tratamento com ATX num período de 24 meses (1 de outubro de 2015 a 30 de setembro de 2017).

O período de seguimento (tempo de duração da medicação) variou entre 2 e 24 meses (média 14,5 meses). Foram analisadas variáveis demográficas (idade e género) e clínicas (comorbilidades, motivo de prescrição da ATX, efeitos adversos e eficácia clínica). A análise estatística foi efetuada através do programa IBM SPSS Statistics(R) 23.0.

RESULTADOS

A amostra consistiu em 43 doentes (35 do sexo masculino). A idade variou entre os 7 e os 16 anos (média 10,0 anos). Dois doentes abandonaram a terapêutica no final de apenas 4 semanas, por questões económicas e dois na primeira semana por agitação marcada e início de crises de pânico concomitantes com o início da terapêutica. Os restantes 39 doentes (Tabela 1) completaram pelo menos 2 meses de tratamento com ATX. Sempre que, após 2 meses de tratamento com ATX não era evidente qualquer melhoria clínica, optou-se pela suspensão do medicamento.

Relativamente ao tipo de prescrição, em apenas três doentes a ATX foi prescrita como terapêutica de primeira linha (doentes que apresentavam insónia inicial e perturbação da ansiedade como comorbilidade da PHDA), sendo usada após MPH nos restantes 40 doentes. Os motivos mais frequentes de prescrição foram o mau controlo dos sintomas da PHDA após pelo menos 2 meses de tratamento com MPH (n = 8), *rebound* comportamental após a duração da ação do MPH (n = 8), insónia (n = 8) e presença de tiques durante o tratamento com MPH (n = 6).

Aproximadamente 65% dos doentes (28/43) apresentavam comorbilidades associadas à PHDA, sendo as mais comuns as perturbações do espectro do autismo (n = 11), epilepsia (n = 6) e a perturbação da ansiedade (n = 5).

Obteve-se sucesso terapêutico em 71,8% dos doentes (28/39), que se definiu pela boa resposta clínica (quer do ponto de vista da atenção quer dos sintomas de hiperatividade/impulsividade), e pela ausência de efeitos adversos de relevo, após pelo menos 2 meses de tratamento com ATX. Dos 15 doentes que descontinuaram a ATX, apenas três tiveram efeitos adversos importantes relacionados com o início da medicação, nomeadamente descompensação de epilepsia, crises de pânico e agitação paradoxal.

DISCUSSÃO

Os psicoestimulantes têm sido a primeira linha no tratamento da PHDA desde há mais de 50 anos. Apesar da

elevada eficácia clínica, algumas preocupações acerca do risco de abuso, tolerabilidade e a presença de mitos e preconceitos na sociedade, limitam o seu uso nalgumas crianças com PHDA.¹³ Em alguns países como os Estados Unidos da América existem outros psicoestimulantes em comercialização, como o dexametilfenidato e as anfetaminas, sendo que aproximadamente 50% dos doentes sem adequada resposta clínica com MPH respondem com a mudança para outro estimulante.⁴ Desde a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) em 2002, a ATX tornou-se uma opção válida, não estimulante, para o tratamento da PHDA e parece consensual que crianças e adolescentes com PHDA que apresentem baixa resposta ao MPH ou que apresentem efeitos adversos importantes relacionados com o MPH poderão beneficiar de uma mudança terapêutica para a ATX, sobretudo em países como Portugal, onde não existem outros psicoestimulantes em comercialização.

Embora a magnitude do efeito da ATX seja habitualmente menor em comparação com os psicoestimulantes, a ATX tem uma taxa de eficácia reportada entre os 30% e os 60%.¹⁴ Na nossa amostra obtivemos uma taxa de sucesso terapêutico de 71,8% (acima da reportada na literatura), provavelmente em relação com uma adequada seleção do tipo de comorbilidades que as crianças apresentavam, sendo que a presença concomitante de perturbação do espectro do autismo, perturbação da ansiedade, tiques e distúrbios do sono parece associar-se uma boa resposta da ATX.¹⁴

As perturbações do espectro do autismo podem ocorrer como comorbilidade da PHDA, sempre que a criança apresente um nível de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade acima do expectável para a sua idade mental,¹ sendo a PHDA a comorbilidade do neurodesenvolvimento mais frequente nas crianças com PEA, presente em até 28% destas.¹⁵ Na nossa amostra, 11 doentes (25,6%) apresentavam PEA como comorbilidade da PHDA. Dos nove doentes que realizaram pelo menos 2 meses de tratamento com ATX, em 7 obtivemos boa resposta clínica do ponto de vista da atenção/impulsividade, o que vem de encontro a vários estudos¹⁶ que sugerem uma boa eficácia da ATX nas crianças com estas duas patologias comórbidas.

Outra comorbilidade frequente na PHDA (25% a 50% dos doentes) é a perturbação da ansiedade.¹⁷ Nestas crianças e adolescentes, a eficácia da ATX parece ser sobreponível à da criança com PHDA sem perturbação da ansiedade concomitante, com a vantagem de potencial melhoria dos sintomas da ansiedade.¹⁸

As crianças com PHDA têm uma elevada prevalência de

problemas relacionados com o sono, incluindo insónia inicial e intermédia, despertares noturnos, diminuição do tempo de sono e maior sonolência diurna, em comparação com controlos saudáveis.¹⁹ Para além disso, os psicoestimulantes, habitualmente usados como terapêutica de primeira linha no tratamento da PHDA estão associados a redução do tempo de sono e a insónia inicial, sobretudo em doses elevadas.²⁰ Alguns trabalhos evidenciam que a ATX reduz a latência inicial para o sono, assim como dificuldade em adormecer e em acordar,²¹ sendo portanto uma boa alternativa terapêutica nas crianças com PHDA e alterações significativas no seu padrão de sono. Na nossa amostra, oito crianças apresentavam algum tipo de problema relacionado com o sono (sobretudo insónia inicial), sendo que em apenas três delas se obteve boa resposta clínica.

Também nas crianças que tenham uma perturbação de tiques como comorbilidade a ATX parece ser uma válida opção terapêutica. Neste grupo particular de crianças, a ATX está associada a uma melhoria significativa dos sintomas da PHDA e a redução da severidade dos tiques, incluindo em crianças com síndrome de Tourette.²² Na

nossa amostra, seis doentes iniciaram ATX pela presença concomitante de tiques durante o tratamento com MPH, sendo que em cinco deles (83,3%) obtivemos bom controlo da PHDA e dos tiques com ATX. Nas últimas 2 décadas, vários estudos têm avaliado a “clássica” associação entre os psicoestimulantes e o aparecimento ou agravamento de tiques, e parece claro atualmente que a emergência de tiques após o início de MPH reflete a cronologia natural da perturbação de tiques como comorbilidade da PHDA, e o agravamento de tiques preexistentes com início de MPH provavelmente representa a flutuação natural na gravidade dos tiques desta patologia.²³

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados com a ATX (incidência entre 10% e 20%) são náuseas, vômitos, anorexia, cefaleias e dor abdominal, habitualmente “dose-dependentes” e que podem limitar o aumento da dose até à dose recomendada de 1,2 mg/kg/dia.²⁴ Nalgumas crianças com náuseas e redução do apetite em relação com a ATX, alterar a hora da administração para o jantar parece melhorar a tolerabilidade.²⁵ Na nossa amostra os efeitos adversos mais frequentes

TABELA 1. Caracterização da amostra.

Nº	Idade (anos)	Subtipo PHDA	Tipo de Prescrição	Dose (mg/kg/dia)	Comorbilidades	Motivo de Prescrição	Resposta Favorável	Duração do Tratamento com ATX (meses)	Efeitos Adversos	Medicação Atual
1	9	SC	Pós MPH	1,0	PEA nível 2	Mau controlo sintomas com MPH	Sim	24		ATX
2	9	SC	Pós MPH	1,2	Déficé cognitivo; epilepsia	Agitação paradoxal com MPH	Sim	24	Hiperhidrose	ATX
3	7	SC	Pós MPH	1,0	PEA nível 2	Mau controlo sintomas com MPH	Sim	22		ATX
4	13	SPD	1ª Linha	1,3	Perturbação da ansiedade	Ansiedade, Insónia	Não	2	Astenia	MPH
5	9	SC	Pós MPH	0,5	Síndrome Cri-du-chat	Agitação paradoxal com MPH	Abandono	0,5	Agitação marcada	
6	8	SC	Pós MPH	1,0	PEA nível 2	Tiques com MPH	Sim	21	Náuseas	ATX
7	9	SC	Pós MPH	1,2		Insónia com MPH; <i>Rebound</i> pós MPH	Não	2		MPH
8	10	SC	Pós MPH	1,2	PEA nível 2	<i>Insónia e Rebound</i> pós MPH	Não	2		MPH
9	7	SC	Pós MPH	1,0	Epilepsia	Descompensação Epilepsia com MPH	Sim	21	Dor abdominal	ATX
10	10	SC	Pós MPH	1,3	Síndrome de Tourette	Tiques com MPH	Sim	20	Cefaleias	ATX
11	10	SC	Pós MPH	1,1		<i>Rebound</i> pós MPH	Sim	20		ATX+MPH
12	8	SC	Pós MPH	1,0	PEA nível 2	Tiques com MPH	Sim	19	Anorexia	ATX
13	8	SC	Pós MPH	1,2		Anorexia; <i>Rebound</i> pós MPH	Sim	18		ATX
14	12	SPHI	Pós MPH	1,2		Mau controlo sintomas com MPH	Sim	18		ATX
15	8	SC	Pós MPH	0,5	PEA nível 2	Mau controlo sintomas com MPH	Abandono	1		

Nº	Idade (anos)	Subtipo PHDA	Tipo de Prescrição	Dose (mg/kg/dia)	Comorbilidades	Motivo de Prescrição	Resposta Favorável	Duração do Tratamento com ATX (meses)	Efeitos Adversos	Medicação Atual
16	10	SC	Pós MPH	1,2	Epilepsia; Neoplasia SNC	Apatia com MPH; Trémulo com MPH	Sim	17		ATX
17	9	SC	Pós MPH	1,2	Perturbação da ansiedade	Rebound pós MPH	Não	2		-
18	9	SPD	1ª Linha	1,0		Ansiedade, Insónia	Abandono	1	Crises de pânico	
19	11	SPD	1ª Linha	1,1	Perturbação da ansiedade	Insónia	Sim	17	Anorexia	ATX
20	14	SPHI	Pós MPH	1,1	Disautonomia familiar tipo II	Hipertermia maligna com MPH	Sim	17		ATX
21	16	SPD	Pós MPH	1,0		Anorexia com MPH	Sim	16	Dor abdominal	ATX
22	12	SPD	Pós-MPH	1,1		Mau controlo sintomas com MPH	Sim	16	Cefaleias	ATX
23	9	SC	Pós-MPH	1,3		Tiques com MPH; Insónia	Não	2		MPH+RSP
24	7	SC	Pós MPH	1,2	PEA nível 2	Apatia com MPH	Sim	15		ATX
25	12	SPD	Pós MPH	1,4	Síndrome 47, XYY	Dor abdominal com MPH	Sim	14		ATX+MPH
26	11	SPD	Pós MPH	1,2		Obstipação com MPH	Sim	13	Dor abdominal	ATX
27	14	SPHI	Pós MPH	1,2		Anorexia com MPH	Não	2		-
28	12	SC	Pós MPH	1,0		Anorexia e agitação paradoxal com MPH	Sim	12		ATX
29	10	SC	Pós MPH	1,0	Epilepsia	Crises com MPH	Não	2	Descompensação Epilepsia	-
30	7	SPD	Pós MPH	1,2	Pós meningoencefalite	Mau controlo sintomas com MPH	Não	2		-
31	12	SPD	Pós MPH	1,4	Perturbação da ansiedade	Apática com MPH	Não	2		-
32	8	SPD	Pós MPH	1,1	Epilepsia	Insónia com MPH	Sim	10	Cefaleias	ATX
33	7	SC	Pós MPH	1,2		Rebound pós MPH	Sim	19	Anorexia	ATX
34	12	SC	Pós MPH	0,9	PEA nível 2	Rebound pós MPH	Sim	9	Náuseas	ATX+MPH
35	8	SC	Pós MPH	1,1	Perturbação de tiques	Rebound pós MPH	Sim	8	Anorexia	ATX
36	9	SC	Pós MPH	0,5	PEA nível 1	Agitação paradoxal com MPH	Abandono	1		
37	7	SPHI	Pós MPH	1,0		Tiques com MPH	Sim	7		ATX
38	12	SPD	Pós MPH	0,9	Perturbação da ansiedade	Agravamento da ansiedade com MPH	Sim	7		ATX
39	9	SPD	Pós MPH	1,2		Ansiedade com MPH	Não	2	Astenia	-
40	16	SC	Pós MPH	1,4	PEA nível 3	Mau controlo sintomas com MPH	Não	2		RSP
41	11	SC	Pós MPH	1,2	Epilepsia	Insónia com MPH	Sim	5	Náuseas	ATX+MPH
42	12	SC	Pós MPH	1,1		Mau controlo sintomas com MPH	Sim	3		ATX+MPH
43	9	SC	Pós MPH	1,0	PEA nível 1	Tiques com MPH	Sim	2		ATX+MPH

ATX - atomoxetina; MPH - metilfenidato; PEA - perturbação do espectro do autismo; RSP=risperidona; SC - subtipo combinado; SNC - sistema nervoso central; SPD - subtipo predominantemente desatento; SPHI - subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo.

foram semelhantes aos descritos na literatura, embora com uma incidência mais elevada (43,6% dos doentes). Realçamos uma doente que abandonou precocemente o tratamento (primeiras 2 semanas) por iniciar crises de pânico e uma criança com uma síndrome Cri-du-Chat que também abandonou precocemente a terapêutica por agitação paradoxal.

Existe evidência crescente que algumas crianças que respondam apenas parcialmente à ATX, podem beneficiar da associação com MPH,²⁶ com redução dos sintomas “core” da PHDA em até 40% destes doentes parcialmente respondedores à ATX, maximizando assim o efeito da ATX. Também a associação inversa tem validade científica, nomeadamente associar ATX a um doente que esteja sob medicação com MPH, quer para aumentar a duração da ação do MPH (particularmente ao final da tarde e início da noite), quer para minimizar efeitos intoleráveis do MPH em doentes que necessitaram de uma redução da dose dos psicoestimulantes.²⁷ Na nossa amostra, seis crianças estão atualmente a fazer a associação ATX-MPH. Nestas seis crianças, apesar de ter ocorrido boa resposta clínica com o uso da ATX, os sintomas “core” da PHDA não estavam totalmente dissipados com a monoterapia com ATX, tendo-se considerado estes doentes como parcialmente respondedores. Foi associada dose baixa de MPH, com boa eficácia clínica e tolerabilidade.

Outro fator que nos parece limitar o uso da ATX na PHDA é o preço no mercado português (acima dos 50€ por mês), que se torna outra barreira na seleção dos doentes, e que na nossa amostra foi motivo de abandono no final do primeiro mês em dois doentes (ainda antes de se poderem objetivar eventuais benefícios terapêuticos). Conforme descrito na literatura, as eventuais melhorias nos sintomas da PHDA, funcionamento executivo, qualidade de vida e *performance* cognitiva, a ocorrerem, são evidentes entre as semanas 2 e 8 de tratamento,²⁸ sendo por isso recomendado manter o tratamento durante esse período.

Relativamente às limitações deste trabalho, apontamos o reduzido número de doentes da amostra (43 doentes, dos quais apenas 39 completaram 2 meses de tratamento com ATX) e o tempo de seguimento relativamente reduzido (média de 14,5 meses). Seria interessante verificar, nos doentes com boa resposta terapêutica, qual a duração total do tratamento com ATX assim como alargar o estudo a outras Unidades de Neurodesenvolvimento ou a outras Unidades que tratem crianças e adolescentes com PHDA (ex.: serviços de Pedopsiquiatria).

CONCLUSÃO

Os autores realçam a segurança e a eficácia da ATX no tratamento da PHDA, na amostra estudada, sobretudo em crianças com comorbilidades como as perturbações do espectro do autismo, perturbação da ansiedade, tiques e distúrbios do sono, quer após a ocorrência de efeitos adversos quer em situações de baixa eficácia do tratamento com psicoestimulantes. Realçam ainda o eventual benefício da associação ATX-MPH, sobretudo na otimização terapêutica dos doentes parcialmente respondedores à monoterapia.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PROTECTION OF HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. p.59.
- Silva RS, Corujeira S, Melo AR, Almeida P, Viana V, Guardiano M. Avaliação do stress parental em mães de crianças com perturbação da hiperatividade – défice de atenção. *Acta Pediatr Port.* 2015; 229-304.
- Margari L, Buttiglione M, Craig F, Cristella A, de Giambattista C, Matera E, et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol.* 2013;13:198. doi: 10.1186/1471-2377-13-198.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128: 1007-22. doi: 10.1542/peds.2011-2654.
- Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26:753-65. doi: 10.1177/0269881111412095.
- Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:1335-45. doi: 10.1080/14740338.2017.1389894.
- Liang EF, Lim SZ, Tam WW, Ho CS, Zhang MW, McIntyre RS, et al. The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15: pii: E1789. doi: 10.3390/ijerph15081789.
- Strattera package insert. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2002.
- Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child.* 2005; 90 Suppl. 1: i26-9.
- Schulz KP, Bédard AV, Fan J, Hildebrandt TB, Stein MA, Ivanov I, et al. Striatal activation predicts differential therapeutic responses to methylphenidate and atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;56:602-9. doi: 10.1016/j.jaac.2017.04.005.
- Hales CM, Kit BK, Gu Q, Ogden CL. Trends in Prescription Medication Use Among Children and Adolescents-United States, 1999-2014. *JAMA.* 2018;319:2009-20. doi: 10.1001/jama.2018.5690.
- Strattera, Proc UK/H/686/03/E01.
- Lisboa: Infarmed; 2005.
- Sciutto MJ. ADHD knowledge, misconceptions, and treatment acceptability. *J Atten Disord.* 2015;19:91-8. doi: 10.1177/1087054713493316.
- Childress AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;12:27-39. doi: 10.2147/TCRM.S59270.
- Goldstein S, Schwebach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord.* 2004;34: 329-39.
- Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54:905-15. doi: 10.1016/j.jaac.2015.08.013.
- Sciberras E, Lycett K, Efron D, Mensah F, Gerner B, Hiscock H. Anxiety in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2014;133:801-8.
- Clemons DB, Bushe C, Mancini M, Ossipov MH, Upadhyaya H. A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:357-71. doi: 10.2147/NDTS.115707.
- Yoon SY, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: Past, present, and future. *Sleep Med Rev.* 2012: 371-88. doi: 10.1016/j.smrv.2011.07.001.
- Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L, Gruber R. Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2014;28:825-33. doi: 10.1007/s40263-014-0181-3.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep.* 2006;29:1573-85.
- Rizzo R, Gulisano M. Clinical pharmacology of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2013;112:415-44.
- Millichap JG. Risk of tics with psychostimulants for ADHD. *Pediatr Neurol Briefs.* 2015;29:95. doi: 10.15844/pedneur-briefs-29-12-6.
- Strattera® (atomoxetine hydrochloride) US prescribing information. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2015.
- Block SL, Kelsey D, Coury D, Lewis D, Quintana H, Sutton V, et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clin Pediatr.* 2009;48:723-33.
- Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, Schillinger M, Georgiopoulos A, Doyle RL, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:485-92. doi: 10.1089/cap.2008.0125.
- Treuer T, Gau SS, Méndez L, Montgomery W, Monk JA, Altin M, et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23: 179-93. doi: 10.1089/cap.2012.0093.
- Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018(in press). doi: 10.1007/s00787-018-1125-0.