
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana

SILVIA HELENA SOARES GIANINI

**COMPREENSÃO DOS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE A
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E OS RISCOS
CARDIOVASCULARES DA RISPERIDONA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

MARÍLIA

2025

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana

SILVIA HELENA SOARES GIANINI

**COMPREENSÃO DOS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE A
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E OS RISCOS
CARDIOVASCULARES DA RISPERIDONA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Tese de doutorado apresentada à
Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho" UNESP, campus
Marília como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutora em
Ciências da Saúde e Comunicação
Humana.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia
Valenti.

MARÍLIA
2025

G433c	Gianini, Silvia Helena Soares COMPREENSÃO DOS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E OS RISCOS CARDIOVASCULARES DA RISPERIDONA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE / Silvia Helena Soares Gianini. -- Marília, 2025 87 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília Orientadora: Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti 1. TDAH. 2. Sistema cardiovascular. 3. Período cardíaco. 4. Psicoestimulantes. 5. Revisão sistemática. I. Título.
-------	--

SILVIA HELENA SOARES GIANINI

**COMPREENSÃO DOS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE A
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E OS RISCOS
CARDIOVASCULARES DA RISPERIDONA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde e Comunicação Humana.

Área de concentração: Distúrbios
da Comunicação Humana
Linha de pesquisa: Prevenção, avaliação e
terapia em Fonoaudiologia

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Vitor Engracia Valenti
UNESP – Câmpus de Marília
Orientador

Prof. Dr. Mahara-Dian Garcia Lemes Proença
UNESP – Câmpus de Marília

Prof. Dr. Luana Almeida Gonzaga
FCT-UNESP

Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Marília, 04 de dezembro de 2024.

*Dedico esta tese aos meus filhos, mãe, irmão, cunhada
e sobrinhos que sempre estiveram ao meu lado, apoiando e
incentivando meu crescimento profissional!*

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão a todos que estiveram ao meu lado durante toda essa jornada.

A Deus, fonte de toda sabedoria e força, que me guiou em cada passo desta jornada. A Ele, que iluminou meu caminho nas horas de dificuldade e me deu coragem para superar os desafios, dedico esta conquista. Que todo o conhecimento aqui adquirido e compartilhado seja para Sua honra e glória

À minha querida mãe, Maria, que sempre foi minha maior inspiração e apoio incondicional. Sua força e dedicação me impulsionaram em cada passo desse caminho. Aos meus filhos, Igor e Helena, que me encheram de amor e motivação, mesmo nos momentos mais desafiadores.

Ao meu irmão Wagner, minha cunhada Elaine e meus sobrinhos, Beatriz e Felipe, por todo o carinho, compreensão e apoio durante toda essa jornada. Vocês foram uma base essencial.

À minha querida amiga Camila, meu mais profundo agradecimento. Sua orientação e apoio incansáveis foram fundamentais em cada etapa da elaboração deste trabalho.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Vitor Engrácia, cujos sábios conselhos, apoio constante e incentivo foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Sua orientação foi além da acadêmica, me oferecendo confiança e incentivo em todas as etapas.

À minha amiga e líder, Prof. Dra. Tereza Laís Menegucci Zutin, e ao meu coordenador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Bueno, por todo o apoio e compreensão ao longo desses anos. Sua flexibilidade e incentivo foram cruciais para que eu conseguisse conciliar meus compromissos profissionais com a realização deste sonho.

Por fim, minhas amigas professoras, que sempre estiveram lá, oferecendo palavras de incentivo e compartilhando comigo os desafios e conquistas desta jornada. Sua amizade foi um verdadeiro presente.

A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos.

*“Nunca foi sorte...
... sempre foi DEUS!”*

Euclides Ginga

ARTIGO 1

LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas somente em bancos de dados e registros.

Figura 2. Ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Figura 3. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice RMSSD HRV. (A) Grupo geral; (B) Subgrupo - Comparação intergrupo; (C) Subgrupo - Comparação intragrupo. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz quadrada média das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes.

Figura 4. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice SDNN HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais.

Figura 5. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice pNN50 HRV. (A) Grupo geral; (B) Subgrupo - Comparação intergrupo. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; pNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com uma diferença de duração maior que 50 ms.

Figura 6. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice LF HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca. LF: baixa frequência

Figura 7. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice HF HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca. HF: alta frequência.

ARTIGO 2

LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas de bancos de dados e registros apenas.

ARTIGO 1

LEGENDA DAS TABELAS

Tabela 1. Descrição das características da população do estudo de artigos por autor e ano, amostra, idade (anos), intervenção, controle e desfechos.

Tabela 2. Níveis de evidência avaliados pelo GRADE.

ARTIGO 2

LEGENDA DAS TABELAS

Tabela 1. Características básicas das revisões sistemáticas e meta-análises incluídas.

Tabela 2. Qualidade do relato das revisões sistemáticas incluídas avaliadas usando a declaração PRISMA 2020.

Tabela 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

Tabela 4. Qualidade da evidência medindo os principais desfechos classificados pelo sistema GRADE.

AMSTAR: Uma ferramenta de medição para avaliar revisões sistemáticas

DP: desvios-padrão

GRADE: Classificação de recomendações, desenvolvimento e avaliação

IC: intervalos de confiança

MD: diferença média

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: razão de chances

PRISMA: Itens-chave de relatórios para revisões sistemáticas e meta-análises

RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas

SMD: diferença média padrão

SMCHBDP: Plataforma de Big Data de Saúde Multicêntrico de Shandong

SR: revisão sistemática

TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

WMD: diferença média ponderada

%: Porcentagem

=: Igual

<: Menos que

>: Maior que

±: Mais ou menos

≤: Menor ou igual a

≈: Aproximadamente

1. APRESENTAÇÃO	19
2. INTRODUÇÃO.....	21
a. ARTIGO 1.....	25
b. ARTIGO 2.....	58
3. CONCLUSÃO.....	81
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
5. REFERÊNCIAS.....	85

Este é um modelo alternativo de tese e inclui a pesquisa intitulada: **Compreensão dos efeitos do metilfenidato sobre a variabilidade da frequência cardíaca e riscos cardiovasculares da risperidona: revisão sistemática e meta-análise.**

De acordo com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, esta tese está dividida da seguinte forma:

- Introdução Geral, contendo a contextualização do tema pesquisado:
 - **Artigo I:** Gianini SHS, Oliveira CM de, Porto AA, Raimundo RD, Souza IS de, Garner DM, Valenti VE. Compreendendo o efeito do metilfenidato na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com TDAH: uma revisão sistemática com meta-análise. Em revisão no periódico: Child Development.
 - **Artigo II:** Gianini SHS, Gianini I, Porto AA, Folegatti DRMA, Oliveira CM de, Garner DM, Raimundo RD, Valenti VE. Visão geral de revisões sistemáticas e meta-análises de Risperidona sobre risco cardiovascular: análise de revisões sistemáticas Cochrane e não Cochrane. Submetido ao periódico: Journal of Affective Disorders.
- Conclusão, obtidas por meio da pesquisa realizada;
- Considerações finais e
- Referências

Estima-se que, globalmente, cerca de 450 milhões de pessoas sofrerão de algum tipo de transtorno mental ou comportamental durante a vida (OMS, 2017). Esses transtornos não só resultam em sofrimento pessoal, mas também em altos custos para os sistemas de saúde, com gastos globais relacionados a transtornos mentais estimados em mais de US\$ 6 trilhões até 2030 (OMS, 2011).

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e os transtornos neuropsiquiátricos, como esquizofrenia e demência, representam desafios significativos para a saúde pública global. A complexidade dessas condições requer uma compreensão profunda dos mecanismos envolvidos e das opções terapêuticas disponíveis, incluindo a avaliação dos riscos e benefícios dos tratamentos farmacológicos (OMS, 2017). Esta introdução visa abordar a relevância desses tópicos, incorporando descobertas recentes da literatura científica e discutindo as implicações clínicas e sociais dos tratamentos com metilfenidato e risperidona, dois medicamentos amplamente prescritos para essas condições.

TDAH e o Uso do Metilfenidato

O metilfenidato é um psicoestimulante amplamente utilizado no tratamento do TDAH em crianças e adultos. Além de sua aplicação no TDAH, esse medicamento também é prescrito para outras condições, como narcolepsia, depressão refratária em idosos, fadiga em pacientes com câncer e letargia em casos de doença de Alzheimer (Verghese & Abdijadid, 2024). O mecanismo de ação do metilfenidato envolve o bloqueio da recaptação de norepinefrina e dopamina em neurônios pré-sinápticos, resultando em um aumento nas concentrações desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que exerce um efeito estimulante no sistema nervoso central, especialmente no córtex pré-frontal (Aguilar et al., 2024).

No entanto, apesar de sua eficácia terapêutica, o uso do metilfenidato não é isento de riscos, especialmente no que diz respeito à saúde cardiovascular. Estudos demonstraram uma associação entre o uso de metilfenidato e o aumento do risco de distúrbios cardiovasculares, como hipertensão e arritmias cardíacas (Torres-Acosta et al., 2020; Zhang et al., 2022). Essas descobertas são particularmente relevantes em pacientes com TDAH que têm fatores de risco cardiovascular preexistentes, como hipertensão e obesidade, aumentando a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento (Whelton et al., 2018).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi proposta como um método não invasivo e confiável para avaliar a função autonômica e prever riscos cardiovasculares em pacientes submetidos a tratamento psicoestimulante. Estudos recentes destacaram a VFC como um indicador robusto de saúde cardiovascular, com aplicações na detecção de doenças e

previsão de eventos cardiovasculares adversos (Fang et al., 2020; Jarczok et al., 2023; Ramesh et al., 2023). Nesse contexto, avaliar os efeitos do metilfenidato na VFC em pacientes com TDAH torna-se crucial para a formulação de estratégias terapêuticas que minimizem os riscos cardiovasculares e otimizem os benefícios cognitivos e comportamentais do tratamento.

Distúrbios neuropsiquiátricos e terapia com risperidona

Transtornos neuropsiquiátricos, como esquizofrenia, demência e transtornos esquizoafetivos, representam um fardo significativo para os sistemas de saúde globalmente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos mentais ou comportamentais resultam em impactos profundos na qualidade de vida e altos custos econômicos, diretos e indiretos (OMS, 2017). Esses transtornos não afetam apenas a função cerebral e comportamental, mas também são frequentemente associados a comorbidades físicas, incluindo doenças cardiovasculares.

Risperidona, um antipsicótico de segunda geração, é amplamente usado para tratar sintomas comportamentais e psicológicos associados a esses transtornos neuropsiquiátricos. Este medicamento se liga fortemente aos receptores de dopamina (D2) e serotonina (5-HT₂), exercendo uma ação antagônica que resulta em efeitos terapêuticos significativos com menor risco de efeitos colaterais extrapiramidais, especialmente em doses mais baixas (Yunusa et al., 2020). A risperidona demonstrou eficácia no controle de sintomas de neuro inflamação e neuro degeneração, particularmente em doenças como Alzheimer e Parkinson (Peng et al., 2023).

No entanto, o uso prolongado de risperidona tem sido associado a efeitos adversos metabólicos, incluindo ganho de peso, distúrbios alimentares e aumento do risco de diabetes e hipertensão, que por sua vez aumentam o risco de doença cardiovascular (Sepúlveda-Lizcano et al., 2023). Essas descobertas destacam a necessidade de avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do uso de risperidona, especialmente em pacientes com predisposição a doenças metabólicas e cardiovasculares.

A literatura recente destaca a importância de seguir diretrizes metodológicas rigorosas, como as recomendações da declaração PRISMA e do Cochrane Handbook, para garantir a qualidade e a consistência de revisões sistemáticas e meta-análises que avaliam os efeitos dos antipsicóticos em transtornos neuropsiquiátricos (Página et al., 2021a; Higgins et al., 2023). Entender os potenciais efeitos adversos desses medicamentos é crucial para desenvolver diretrizes de tratamento que maximizem a segurança do paciente e melhorem os resultados clínicos.

O tratamento de condições complexas como TDAH e transtornos neuropsiquiátricos

requer uma abordagem cuidadosa e equilibrada que leve em consideração tanto os benefícios terapêuticos quanto os riscos potenciais associados ao uso de medicamentos como metilfenidato e risperidona. Dada a crescente prevalência de transtornos neuropsiquiátricos e o uso generalizado de medicamentos como metilfenidato e risperidona, é imperativo investigar e entender completamente os potenciais efeitos adversos associados a essas terapias. A relação entre esses medicamentos e o risco cardiovascular destaca a necessidade de vigilância constante e uma abordagem personalizada na prescrição desses tratamentos. Revisões sistemáticas e meta-análises surgem como ferramentas cruciais para avaliar a segurança desses medicamentos, fornecendo uma base sólida para decisões clínicas que garantam o equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança do paciente. Nesse contexto, o presente estudo visa avaliar os efeitos do metilfenidato sobre a variabilidade da frequência cardíaca e os riscos cardiovasculares da risperidona em pacientes com transtornos mentais.

Para abordar essas lacunas, dois manuscritos foram editados. O primeiro manuscrito, intitulado: “Entendendo o efeito do metilfenidato na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com TDAH: uma revisão sistemática com meta-análise”, teve como objetivo avaliar o efeito do psicoestimulante metilfenidato na função cardiovascular e autonômica, para avaliar seu efeito na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com TDAH. O segundo manuscrito, intitulado: “Visão geral das revisões sistemáticas e meta-análise da risperidona no risco cardiovascular: análise de revisões sistemáticas Cochrane e não Cochrane”, teve como objetivo avaliar os efeitos da risperidona no risco cardiovascular.

Neste contexto, o presente estudo busca contribuir para a literatura existente ao avaliar, criticamente, os efeitos cardiovasculares do metilfenidato e da risperidona, com o intuito de fornecer subsídios para a prática clínica e aprimorar os desfechos de saúde em pacientes com transtornos neuropsiquiátricos.

Compreendendo o efeito de metilfenidato sobre variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com TDAH: uma revisão sistemática com meta-análise

Sílvia HS Gianini ¹, Camila Marcondes de Oliveira ¹, Andrey A. Porto ¹, Rodrigo D. Raimundo ², Ingrid S. de Souza ², David M. Garner ³, Vitor E. Valenti ¹

¹ Centro do Sistema Nervoso Autônomo, Estado de São Paulo Universidade, Escola de Filosofia e Ciências, Marília, SP, Brasil. ² Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica, Centro Universitário FMABC, Santo André, São Paulo, 09060-590, Brasil. ³ Pesquisa Cardiorrespiratória Grupo, Departamento de Biológico e Ciências Médicas, Faculdade de Ciências da Saúde e da Vida, Oxford Brookes Universidade, Headington Campus, Gypsy Lane, Oxford OX3 0BP, Reino Unido.

*** Correspondente autor:** Vitor E. Valenti

Estado de São Paulo Universidade, UNESP

Av. Higino Muzzi Filho, 737

Marília, SP, Brasil - 17.525-000

E-mail: vitor.valenti@unesp.br

RESUMO

Introdução: há relatos de efeitos adversos cardiovasculares de psicoestimulantes em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Objetivo: avaliar o efeito do metilfenidato sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Método: trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, registrada no PROSPERO (CRD42024524865). Os bancos de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus e Web of Science foram usados para registrar as referências. Nossa revisão incluiu pacientes diagnosticados com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, estudos em que o grupo de intervenção deveria receber tratamento de curto ou longo prazo com metilfenidato, estudos que avaliaram indivíduos sob tratamento convencional, exceto metilfenidato, estudos de controle randomizados simples ou duplo-cegos, não-cegos ou não-randomizados. Concluímos a meta-análise e o risco de viés. Os níveis de evidência GRADE foram avaliados. Resultados: a qualidade da evidência GRADE para todos os desfechos foi muito baixa. Não reconhecemos alterações significativas na meta-análise: raiz quadrada média das diferenças entre intervalos

RR normais adjacentes (RMSSD) - subtotal=2,05 ms [IC 95%: -13,28, 17,39; p=0,79, I²=98%]; desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) - subtotal=5,26 ms [IC 95%: -3,07, 13,58; p=0,22, I²=0%]; porcentagem de intervalos RR adjacentes com uma diferença de duração maior que 50 ms (pNN50) - subtotal=-0,54 ms [IC 95%: -10,8, 9,71; p=0,92, I²=97%]; Baixa frequência (LF) - subtotal=-55,06 ms [IC 95%: -354,14, 244,02; p=0,72, I²=2%]; Alta frequência (HF) - subtotal=-10,96 ms [IC 95%: -203,32, 181,4; p=0,91, I²=28%]. Conclusão: o metilfenidato não afeta significativamente a VFC em repouso em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. A certeza muito baixa do nível de evidência desta publicação e o alto risco de viés recomendam estudos adicionais para fornecer evidências científicas e estatísticas mais fortes.

Palavras-chave: TDAH; Sistema cardiovascular; Período cardíaco; Psicoestimulantes; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: There are reports of cardiovascular adverse effects of psychostimulants in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Objective:** To evaluate the effect of methylphenidate on heart rate variability in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Method:** This is a systematic review with meta-analysis, registered in PROSPERO (CRD42024524865). The EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus and Web of Science databases were used to record the references. Our review included patients diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, studies in which the intervention group should receive short or long-term treatment with methylphenidate, studies that evaluated individuals under conventional treatment, except methylphenidate, single or double-blind, non-blind or non-randomized randomized control studies. We completed the meta-analysis and risk of bias. GRADE levels of evidence were assessed. **Results:** the quality of the GRADE evidence for all outcomes was very low. We recognized no significant changes in the meta-analysis: root mean square of the differences between adjacent normal RR intervals (RMSSD) - subtotal=2.05 ms [95% CI: -13.28, 17.39; $p=0.79$, $I^2=98\%$]; standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) - subtotal=5.26 ms [95% CI: -3.07, 13.58; $p=0.22$, $I^2=0\%$]; percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms (pNN50) - subtotal=-0.54 ms [95% CI: -10.8, 9.71; $p=0.92$, $I^2=97\%$]; Low frequency (LF) - subtotal=-55.06 ms [95% CI: -354.14, 244.02; $p=0.72$, $I^2=2\%$]; High frequency (HF) - subtotal=-10.96 ms [95% CI: -203.32, 181.4; $p=0.91$, $I^2=28\%$]. **Conclusion:** methylphenidate does not significantly affect resting HRV in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The very low certainty of the level of evidence of this publication and the high risk of bias recommend further studies to provide stronger scientific and statistical evidence.

Keywords: ADHD; Cardiovascular system; Cardiac period; Psychostimulants; Systematic review.

INTRODUÇÃO

Conforme descrito no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª edição (DSM-5), publicado pela American Psychiatric Association (APA, 2013), o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é classificado como um transtorno de neurodesenvolvimento, caracterizado por níveis significativos de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade. Esse transtorno está associado à deterioração de diversos domínios funcionais, incluindo comportamental, social e acadêmico, afetando os principais ambientes em que o indivíduo atua, como a escola e o trabalho (Barbaresi et al., 2020). Segundo Suzuki (2023), a principal característica do TDAH é a dificuldade em inibir comportamentos, da qual derivam aspectos como inibição de respostas, gerenciamento de tempo, aversão ao atraso, atenção sustentada e memória de trabalho.

A origem do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é atribuída a múltiplos fatores, incluindo tanto influências genéticas quanto ambientais. Entre os fatores ambientais, destacam-se o nascimento prematuro, o baixo peso ao nascer, o consumo de tabaco pela mãe durante a gestação e certas condições socioeconômicas, como a presença de apenas um dos pais e/ou baixa condição socioeconômica, entre outros aspectos (Johnson et al., 2020). Conforme Mucci et al. (2021), o tratamento medicamentoso para adultos com TDAH ainda apresenta a limitação de ser essencialmente empírico, baseando-se na escassa literatura disponível e na experiência dos médicos que acompanham esses pacientes. Essa significativa falta de dados e evidências ocorre porque o TDAH é frequentemente tratado como um transtorno pediátrico, o que resulta na ausência de um protocolo terapêutico amplamente aceito e utilizado de forma consistente em diferentes países.

Com relação ao tratamento utilizado, o metilfenidato é o psicoestimulante farmacológico prescrito para tratar crianças e adultos TDAH. É prescrito de forma semelhante para narcolepsia, depressão refratária em idosos, fadiga em pacientes com câncer, desempenho cognitivo (por exemplo, memória) e letargia na doença de Alzheimer (Verghese e Abdijadid, 2024). O metilfenidato bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina em neurônios pré-sinápticos, inibindo esses transportadores de neurotransmissores e elevando suas concentrações na fenda sináptica. Esse mecanismo farmacológico induz um efeito estimulante no sistema nervoso central, predominantemente no córtex pré-frontal (Shellenberg et al., 2020).

Estudos anteriores demonstraram um risco de disfunção cardiovascular associado a medicamentos prescritos para TDAH (Torres-Acosta et al., 2020; Zhang et al, 2022). Essa relação foi destacada em um Tópico de Revisão da Semana devido à sua relevância (Torres-

Acosta et al., 2020). As Diretrizes do American College of Cardiology recomendaram que os médicos diminuíssem a dosagem de aminas simpatomiméticas ou encerrassem completamente essas farmacoterapias em pacientes hipertensos com TDAH, pois isso pode aumentar ainda mais a pressão arterial (Whelton et al., 2018). A interação de psicoestimulantes com o sistema nervoso autônomo é mais uma questão levantada até agora (Torres-Acosta et al., 2020), uma vez que a ativação simpática aumenta a pressão arterial em repouso e a frequência cardíaca, além de induções de vasoconstrição e eventos arritmogênicos. A estimulação simpática induzida por psicoestimulantes pode promover hipertensão, aumentando a mortalidade cardiovascular e a possibilidade de infarto do miocárdio (Thayer et al., 2010).

Além disso, ultimamente, o TDAH tem sido associado a distúrbios cardiovasculares (Thapar et al., 2023). Uma coorte prospectiva (Thapar et al., 2023) relatou que adultos com problemas de TDAH na infância apresentavam importantes fatores de risco cardiovascular, com maior índice de massa corporal, níveis de triglicerídeos e pressões arteriais sistólica e diastólica.

Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não invasivo confiável que estima a função do sistema nervoso autônomo por meio da análise de oscilações de intervalo entre batimentos (Vanderlei et al., 2009). A literatura de pesquisa científica apresenta evidências robustas indicando a VFC como uma técnica confiável para detectar fatores de risco cardiovasculares e metabólicos (De Andrade et al., 2017; Speer et al., 2024) e para prever doenças (Adão et al., 2023; Ranpuria et al., 2008; Singh Solorzano et al., 2022; Aftyka et al., 2023). A VFC é influenciada por diversas condições fisiológicas, como estado de vigília e sono, posições corporais diferentes, exercício físico, bem como por condições patológicas. Uma VFC elevada indica uma boa adaptação fisiológica e um SNA eficiente, caracterizando um organismo saudável. Em contrapartida, uma VFC baixa pode ser sinal de alterações e de adaptação insuficiente do SNA, o que pode indicar disfunções fisiológicas no indivíduo (Abreu, 2012).

Com base no exposto, destacamos as seguintes questões: O metilfenidato afeta a VFC em pacientes com TDAH? Há evidências fortes o suficiente para apoiar um plano de tratamento para TDAH? Então, avaliamos o efeito do metilfenidato na VFC em pacientes com TDAH por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática relatada com base nas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Página et al, 2021) e

está registrada no banco de dados PROSPERO (CRD42024524865, https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=524865).

Estratégia de busca e seleção de estudos

Realizamos as buscas via EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus e Web of Science com o envio das palavras-chave "Methylphenidate" OR "Metadate" OR "Equasym" OR "Centredrin" OR "Tsentedrin" OR "Ritalin SR" OR "Methylin" OR "Concerta" OR "Daytrana" OR "Phenidylate" OR "Ritalin" AND "ADHD" OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" OR "Hyperkinetic Syndrome" OR "ADHD" OR "Attention Deficit Disorder" AND "heart rate variability" OR "RR variability" OR "heart period variability" OR "vagal" OR "autonomic nervous system" OR "ANS".

Essas referências foram exportadas para o programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar) para rejeitar duplicatas. As referências foram selecionadas no programa Rayyan QCRI pela leitura do título e do resumo. A fase de adequação foi concluída por pelo menos dois revisores independentes (SHSG, AAP, CMO e ISS) lendo os artigos inteiros. Se necessário, mais um revisor foi convidado (VEV) para dar uma decisão final em caso de desacordo entre os dois investigadores iniciais.

CrITÉRIOS de elegibilidade

As referências foram originadas de periódicos revisados por pares, publicados desde o início do banco de dados até 20 de junho de 2024. Os critérios de inclusão e exclusão foram consistentes com os elementos PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados e Desenho do Estudo), incluindo:

1. Pacientes diagnosticados com TDAH;
2. O grupo de intervenção deve receber tratamento de curto ou longo prazo com metilfenidato;
3. Para grupos de comparação, incluímos estudos que avaliaram indivíduos sob tratamento convencional excluindo metilfenidato ou versus eles próprios antes do tratamento;
4. Os índices de VFC são os resultados de interesse;
5. Incluímos estudos com estudos de controle randomizados simples ou duplo-cegos, não-cegos ou não-randomizados. Este estudo foi restrito a artigos publicados em periódicos revisados por pares e escritos em inglês. Excluímos artigos de conferências, teses de mestrado, dissertações de doutorado, estudos descritivos, estudos de caso, editoriais e revisões.

Extração de dados

Os dados relacionados aos autores, desenho do estudo, características dos voluntários do estudo e tratamento foram extraídos de referências primárias e apresentados na Tabela 1. Dados ausentes foram solicitados entrando em contato com os autores apropriados do estudo. Esta fase foi concluída de forma independente por pelo menos dois investigadores (SHSG, AAP, CMO e ISS). Se o autor correspondente não respondesse, o Web Plot Digitizer® era necessário para extrair os dados do gráfico. Os parâmetros de VFC foram registrados como média e desvios-padrão (DP). Valores com "intervalos de confiança" (IC) ou "erro-padrão" nas referências foram convertidos para DP.

Avaliação do risco de viés

Realizamos uma análise de risco de viés usando o Risk of Bias versão 2 (RoB 2) (Sterne et al., 2019) por meio do Review Manager Program® (RevMan 5.4.1). Sua avaliação foi dividida em seis domínios: "Processo de randomização", "Desvios das intervenções pretendidas", "Dados de resultados ausentes", "Medição do desfecho", "Seleção dos resultados relatados" e "Viés geral". Nossos resultados foram apresentados na tabela desenvolvida por Sterne et al., 2019, "Julgamento dos revisores e critérios para julgamento". Pelo menos dois investigadores independentes concluíram a análise de risco de viés (SHSG, AAP, CMO e ISS). Se necessário, um investigador sênior (VEV) foi consultado em caso de contradições.

A aplicação da ferramenta Risco de Viés 2 (RoB 2) foi conduzida por resultado (HRV), conforme recomendado pelas diretrizes (Sterne et al., 2019) e os avaliadores de Risco de Viés foram treinados com sessões adequadas (VEV, AAP, CMO e RDR).

O julgamento do RoB 2 foi conduzido automaticamente usando uma ferramenta Excel para implementar o RoB 2 disponível em: Mais detalhes sobre a avaliação do RoB 2 são fornecidos por de Oliveira et al (de Oliveira et al., 2024).

GRADE (Níveis de Evidência)

O Grupo de Trabalho de Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (GRADE Working Group, 2004) foi necessário para estudar a certeza da evidência. Esta avaliação incluiu o desenho do estudo (evidência forte). Consideramos a qualidade do estudo (métodos detalhados do estudo e condução) e limitações na força da evidência (Meader et al, 2014). Aplicamos o GRADEpro GDT v4® (McMaster University, Ontário, Canadá) para elaborar o resumo da tabela de descobertas.

Análise qualitativa (revisão sistemática)

Realizamos uma síntese narrativa para descrever dados sobre como cada estudo foi concluído. Detalhes para as referências selecionadas foram oferecidos em textos e tabelas. Os resultados da análise qualitativa foram executados analisando índices de VFC para os protocolos de intervenção ou controle.

Análise quantitativa (meta-análise)

Após incluir todas as referências, estudamos a possibilidade de meta-análise. Em circunstâncias positivas, incluímos os índices de VFC. As informações necessárias para elaborar a meta-análise foram o período pré-intervenção e pós-intervenção.

A heterogeneidade foi calculada pela estatística I^2 . Interpretamos 0%-40%: não é importante; 30%-60%: heterogeneidade moderada; 50%-75%: heterogeneidade substancial; 75%-100%: heterogeneidade considerável (Higgins et al, 2002). Para os valores de "95% IC" e "Teste para tamanho de efeito geral", diferenças significativas foram assumidas para $p < 0,05$. Impusemos um modelo de efeito aleatório, pois esta é uma técnica mais conservadora que permite que a heterogeneidade do estudo flutue além do acaso, fornecendo resultados generalizáveis adicionais (Deeks et al, 2023). Todos os dados foram formados usando o Review Manager Program® (RevMan 5.4.1).

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Documentamos 4193 referências por meio de buscas nos bancos de dados. Eliminamos duplicatas ($n=232$) e 3961 referências foram rastreadas para critérios de inclusão. Entre as publicações, 3836 registros foram omitidos após a revisão do título ou resumo. Treze estudos foram excluídos por serem revisões, 72 referências foram excluídas por não estarem relacionadas ao metilfenidato, 26 foram removidas por não apresentarem o resultado de interesse. Outros sete foram excluídos por serem cartas. Os estudos pesquisaram crianças entre 6 a 15 anos.

Restaram sete estudos que foram designados para leitura de texto completo, análise qualitativa, avaliação de risco de viés, análise GRADE e possibilidade de meta-análise (Negrão et al, 2011; Buchhorn et al, 2012a; Buchhorn et al, 2012b; Buchhorn e Christian 2013; Buchhorn, 2014; Kim et al, 2015; Buchhorn et al, 2020). Seis publicações (Negrão et al, 2011;

Buchhorn et al, 2012a; Buchhorn et al, 2012b; Buchhorn, 2014; Buchhorn et al, 2020; Kim et al, 2015) foram incluídas para a meta-análise. Todos os métodos de busca e estágios de seleção seguiram o diagrama de fluxo de declaração PRISMA (Figura 1). Detalhes adicionais sobre as publicações são fornecidos na Tabela 1.

As referências incluídas foram publicadas entre 2011 e 2020 (Tabela 1). Cinco estudos se originaram da Alemanha (Buchhorn et al, 2012a; Buchhorn et al, 2012b; Buchhorn e Christian 2013; Buchhorn, 2014; Buchhorn et al, 2020), um da Coreia do Sul (Kim et al., 2015) e um da África do Sul (Negrão et al, 2011). Uma publicação foi obtida como um estudo piloto (Buchhorn, 2014), cinco não controladas (Buchhorn et al, 2012a; Buchhorn et al, 2012b; Buchhorn e Christian 2013; Kim et al, 2015; Buchhorn et al, 2020) e uma como um ensaio não randomizado e controlado (Negrão et al, 2011).

Buchhorn et al, (2012a) consideraram crianças com TDAH e crianças saudáveis da mesma idade sem doença cardíaca como um grupo de controle. Buchhorn et al, (2012b) avaliaram crianças recebendo intervenção com metilfenidato e crianças com TDAH sem medicação e crianças sem lesão cardíaca como um controle. Buchhorn (2014) inspecionou crianças com TDAH e saudáveis. Negrão et al, (2011), Buchhorn e Christian (2013), Buchhorn et al, (2020), Kim et al, (2015) examinaram apenas adolescentes e crianças com TDAH.

Em relação aos critérios de exclusão, Negrão et al, (2011) omitiram pacientes submetidos a farmacoterapias diferentes de metilfenidato, crianças com comorbidades, crianças com deficiência mental, crianças desnutridas e pacientes incapazes de dar consentimento informado devido à falta de compreensão. Buchhorn et al, (2012a) deixaram de fora o exame de cinco crianças com TDAH com mais de 20 contrações ventriculares prematuras durante 60 minutos. Buchhorn et al, (2012b) excluíram crianças que apresentaram mais de 20 contrações ventriculares prematuras durante uma hora e crianças com hipertireoidismo, sofrendo de doença de Grave. Buchhorn e Christian (2013) e Buchhorn (2014) não explicaram ou descreveram a perda de amostra. Kim et al, (2015) excetuaram pacientes com comorbidades psiquiátricas e irregularidades médicas que necessitavam de atenção especializada, incluindo distúrbios cardiovasculares, dificuldades de aprendizagem ou retardo mental. Buchhorn et al, (2020) omitiram pacientes com atividade autonômica prejudicada identificada.

Em relação aos detalhes do tratamento com metilfenidato, no estudo Negrão et al, (2011), as crianças estavam recebendo metilfenidato por pelo menos 10 dias na dosagem de 10 mg, exceto uma criança que recebeu prescrição de 20 mg. Buchhorn et al, (2012b), Buchhorn e Christian (2013) e Buchhorn (2014) não declararam a dose ou a duração dos tratamentos farmacológicos. Nas publicações de Buchhorn et al, (2012a), a dose média diária de

metilfenidato foi de $0,8 \pm 0,4$ mg/kg/dia. No estudo conduzido por Kim et al, (2015), a dose média foi de $22,23 \pm 8,93$ mg ($0,70 \pm 0,20$ mg/kg) durante um período de intervenção de 12 semanas. Em Buchhorn et al, (2020), a dosagem foi $<0,5$ mg/kg em 52,6%, entre 0,5 mg/kg-0,9 mg/kg em 31,6% e $>0,9$ mg/kg em 15,8% das crianças em um intervalo médio de 283 dias após o início do tratamento com metilfenidato.

Análise qualitativa

Negrão et al, (2011) declararam HRV significativamente diferente entre crianças com TDAH sem estimulantes e o grupo controle. RMSSD, SD1, SD2 e índice triangular RR foram maiores nas crianças com TDAH. Alternativamente, dados diferentes foram reconhecidos em relação à comparação entre crianças com TDAH sob tratamento com metilfenidato contra o grupo controle. Apenas o índice SD2 foi significativamente maior nas crianças com TDAH sob tratamento com metilfenidato. Ao comparar crianças com TDAH antes versus depois do tratamento com metilfenidato, os autores observaram que apenas o índice triangular RR diminuiu para TDAH sob intervenção com metilfenidato. Os autores determinaram que o metilfenidato auxiliou a restauração da HRV normal em crianças com TDAH.

Buchhorn et al, (2012a) provaram que crianças com TDAH sem metilfenidato demonstraram menor VFC em comparação com crianças controle (RMSSD: 26 ± 4 ms vs 44 ± 10 ms, $p \leq 0,0001$; pNN50: $6,5 \pm 2,7\%$ vs $21,5 \pm 9,0\%$, $p \leq 0,0001$). Os autores reconheceram que o metilfenidato melhorou os mesmos índices em crianças com TDAH (RMSSD: 36 ± 8 ms; pNN50: $14,2 \pm 6,9\%$), indicando um impacto benéfico do metilfenidato na VFC.

Buchhorn et al, (2012b) descobriram uma VFC mais alta em pacientes com TDAH com metilfenidato versus crianças com TDAH sem metilfenidato (pNN50: TDAH sem metilfenidato: $6,5 \pm 2,7$ versus TDAH com metilfenidato: $14,2 \pm 6,9$, $p < 0,001$; RMSSD: TDAH sem metilfenidato: $26,1 \pm 4,1$ versus TDAH com metilfenidato: $36,7 \pm 8,3$, $p < 0,001$). Os autores destacam o impacto vantajoso do metilfenidato na VFC em pacientes com TDAH.

Buchhorn e Christian (2013) reconheceram a correlação inversa entre contrações ventriculares prematuras e RMSSD em crianças com TDAH prescritas com metilfenidato. No entanto, os autores divulgaram que o cuidado é vital ao tratar crianças com TDAH com disfunções do ritmo cardíaco e não detectaram aumento de arritmias ventriculares em crianças com TDAH que receberam metilfenidato.

Buchhorn (2014) descobriu que crianças com TDAH com ou sem metilfenidato versus o grupo controle ofereceram menor pNN50 ($10,3 \pm 1,0$ vs $3,4 \pm 0,3$, $p < 0,0001$ e $6,8 \pm 0,7$, $p = 0,008$) e RMSSD reduzido (44 ± 2 vs 26 ± 1 , $p < 0,0001$ e 37 ± 2 , $p = 0,008$).

Kim et al., (2015) relataram diminuição do RMSSD ($47,65 \pm 25,12$ vs. $38,88 \pm 17,94$; $p=0,018$) e HF ($6,14 \pm 0,97$ vs. $5,7 \pm 1,22$; $p=0,043$) após intervenção com metilfenidato em crianças com TDAH, indicando que o controle parassimpático cardíaco em indivíduos com TDAH pode ser afetado pela intervenção com metilfenidato.

Buchhorn et al, (2020) sugeriram que a taquicardia sinusal inadequada em adolescentes com TDAH está relacionada ao tratamento com estimulantes. Ainda assim, o tratamento com metilfenidato foi teorizado como não tendo efeito significativo no equilíbrio autonômico devido à falta de alterações na frequência cardíaca.

Análise do Risco de Viés

Com base em nossa análise, o risco de viés nas referências não foi semelhante. Na Figura 2, ilustramos os resultados do risco de viés. Mais informações sobre a avaliação detalhada do risco de viés nos estudos envolvidos são fornecidas no arquivo suplementar (Material Suplementar).

Processo de randomização

Nenhuma publicação (0%) definiu se as sequências de alocação eram aleatórias. Por outro lado, os valores de linha de base talvez não fossem problemáticos com o processo de randomização.

Desvios das intervenções pretendidas

Em cinco estudos ($\approx 71\%$), as variáveis semelhantes aos desvios das intervenções pretendidas não foram uma preocupação. Em todos os estudos (100%), o ensaio não causou falha do protocolo. Os participantes e pesquisadores estavam cientes da intervenção em todas as publicações e uma análise adequada foi aplicada para estimar os efeitos da intervenção atribuída.

Dados de resultados ausentes

Seis referências ($\approx 85\%$) explicaram os dados de resultados ausentes. Nas sete publicações (100%), os dados para VFC estavam acessíveis para pelo menos 95% dos participantes e nenhuma perda de amostra relatada.

Medição do desfecho

Reconhecemos preocupações relevantes sobre a medição do resultado. Embora o método de medição do resultado tenha sido adequado e a medição tenha sido a mesma para

todos os participantes, era concebível que a avaliação do resultado tivesse sido prejudicada pelo conhecimento da intervenção recebida.

Seleção do resultado relatado

Com base em nossa avaliação, uma referência ($\approx 14\%$) não teve preocupação associada à seleção do resultado relatado. Nenhum estudo forneceu um número de ensaio para saber se os resultados eram consistentes com um plano de análise pré-especificado. Além disso, as sete publicações (100%) não investigaram todos os principais domínios da VFC.

Viés geral

Considerando o acima e examinando todos os itens, o resultado permaneceu com alto risco de viés para todos os sete estudos (100%).

Análise quantitativa

Conseguimos um efeito aleatório e um modelo de diferença média (MD) para medir seus tamanhos de efeito em relação aos índices RMSSD, SDNN, pNN50, LF e HF HRV. A dimensão do diamante preto significa o IC de 95%, enquanto um tamanho de efeito negativo especifica valores atualizados no grupo de intervenção em comparação ao controle (Figuras 3, 4, 5, 6 e 7).

RMSSD

Em relação ao RMSSD, não reconhecemos nenhuma mudança significativa. No "Teste para efeito geral", descobrimos um subtotal = 2,05 ms (IC de 95%: -13,28, 17,39), $p = 0,79$ e heterogeneidade = 98% (Figura 3A). No subgrupo "Comparação intergrupo", não houve diferença significativa no "teste para efeito geral": subtotal=0,79 ms (IC 95%: -21,42; 23), $p=0,94$ e heterogeneidade de 99% (Figura 3B). No subgrupo "Comparação intragrupo", nenhuma diferença significativa no "teste para efeito geral" foi relatada: subtotal=3,94 ms (IC 95%: -3,08; 10,96), $p=0,27$ e heterogeneidade de 10% (Figura 3C). A qualidade da evidência GRADE para esse resultado foi muito baixa (Tabela 2).

SDNN

Não expusemos nenhuma mudança significativa para SDNN. No "Teste para efeito geral", observamos um subtotal=5,26 ms [IC 95%: -3,07, 13,58], $p=0,22$ e heterogeneidade=0% (Figura 4). Conforme dito pela análise de qualidade de evidência GRADE, o resultado foi muito baixo (Tabela 2).

pNN50

Em relação ao índice pNN50, também não observamos variação significativa. No “Teste para efeito geral”, demonstramos um subtotal=-0,54 ms [IC 95%: -10,8, 9,71], $p=0,92$ e heterogeneidade=97% (Figura 5A). No subgrupo “Comparação intergrupo”, não observamos diferença significativa no “teste para efeito geral”: subtotal=0,3 ms (IC 95%: -14,01; 14,6), $p=0,97$ e heterogeneidade de 98% (Figura 5B). A qualidade de evidência GRADE para esse resultado foi muito baixa (Tabela 2).

LF

Com referência ao LF, não relatamos nenhuma mudança significativa. No “Teste para efeito geral”, observamos um subtotal=-55,06 ms [IC 95%: -354,14, 244,02], $p=0,72$ e heterogeneidade=2% (Figura 6). A qualidade da evidência GRADE para esse resultado foi muito baixa (Tabela 2).

HF

Não reconhecemos nenhuma mudança significativa no HF. No “Teste para efeito geral”, revelamos um subtotal=-10,96 ms [IC 95%: -203,32, 181,4], $p=0,91$ e heterogeneidade=28% (Figura 7). A qualidade da evidência GRADE para esse resultado foi muito baixa (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo avaliar os efeitos do metilfenidato na VFC em pacientes com TDAH. Como principais descobertas, declaramos que:

- 1) Com base na análise quantitativa, o metilfenidato não influenciou significativamente a VFC em repouso;
- 2) A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE demonstrou certeza muito baixa para os índices de VFC RMSSD, SDNN, pNN50, LF e HF e;
- 3) A análise de risco de viés destacou preocupações sobre o processo de randomização, medição do resultado e seleção dos resultados relatados.

Exames de neuroimagem e neuropsicológicos propuseram que o comprometimento da área fronto-subcortical é essencial para a disfunção do TDAH (Curatolo et al, 2009; Purper-Ouakil et al, 2011). Nessa situação, os componentes psicoestimulantes farmacológicos prescritos para o tratamento do TDAH supostamente melhoram a neurotransmissão de catecolaminas no córtex pré-frontal e o metilfenidato tem como alvo as monoaminas centrais

dopamina e noradrenalina, incluindo seu transporte, síntese e metabolismo (Warikoo et al, 2013).

Considerando que o metilfenidato é prescrito para pacientes com TDAH (Belatto et al, 2024) e que dados anteriores indicaram distúrbios cardiovasculares relacionados ao TDAH (Thapar et al, 2023), nosso principal interesse neste estudo foi fornecer bases de riscos cardiovasculares e autonômicos induzidos pelo metilfenidato. Assim, nos fixamos na VFC, que avalia informações relacionadas à função autonômica e cardiovascular (Sassi et al, 2015). Nós hipotetizamos que o metilfenidato comprometeria a VFC em pacientes com TDAH por causa de seu perfil psicoestimulante (Faraone, 2018).

No entanto, falhamos em apoiar essa suposição inicial. Conforme declarado por nossa meta-análise para o RMSSD, dividimos as medidas em geral, comparação intergrupo e comparação intragrupo e não descobrimos significâncias estatísticas.

No grupo geral, o grupo de intervenção com metilfenidato sustentou um subtotal = 2,05 ms (IC 95%: -13,28, 17,39) maior que o grupo controle ($p = 0,79$). O subgrupo “Comparação intergrupo” revelou um subtotal = 0,79 ms (IC 95%: -21,42, 23) maior que o grupo controle ($p = 0,94$). O subgrupo “Comparação intragrupo” evidenciou um subtotal = 3,94 ms (IC 95%: -3,08, 10,96) maior que o grupo controle ($p = 0,27$).

Entre as seis publicações envolvidas na meta-análise do RMSSD, Buchhorn et al (2012a), Buchhorn et al (2012b), Negrão et al (2011) e Kim et al (2015) declararam resultados que preferiram o metilfenidato. Em contraste, Buchhorn et al (2014) e Buchhorn et al (2015) encontraram resultados que preferiram o controle.

Para os dados do SDNN, nenhuma significância estatística foi alcançada. Detectamos para o grupo metilfenidato um subtotal=5,26 (IC 95%: -3,07, 13,58) maior do que o grupo controle ($p=0,22$).

Entre as duas referências incluídas na meta-análise para o SDNN, Buchhorn et al (2012a) e Kim et al (2015) apontaram para dados que preferiam o tratamento com metilfenidato. No entanto, atribuível ao grande IC de 95%, nenhuma significância estatística foi alcançada.

Para os achados do pNN50, não reconhecemos significância estatística. As conclusões foram separadas em grupos de comparação geral e intergrupo. No grupo geral, o grupo de intervenção com metilfenidato demonstrou um subtotal=0,54 ms (IC de 95%: -10,8, 9,71) menor do que o grupo controle ($p=0,92$). Para o subgrupo “Comparação intergrupo”, notamos um subtotal=0,3 ms (IC de 95%: -14,01, 14,6) maior do que o grupo controle ($p=0,97$).

Entre os três estudos designados para a análise quantitativa pNN50, Buchhorn et al (2012a) relataram resultados que preferiram a interferência do metilfenidato, mas Buchhorn et

al (2014) e Buchhorn et al (2020) mostraram dados que preferiram o controle. Os três estudos incluídos apresentaram resultados contraditórios.

Em relação aos resultados de LF e HF, nenhuma significância estatística foi revelada. Para o índice LF, relatamos no grupo metilfenidato um subtotal=55,06 (IC 95%: -354,14, 244,2) menor do que o grupo controle ($p=0,72$) e para o índice HF, o grupo metilfenidato apresentou um subtotal=10,96 (IC 95%: -203,32, 181,4) menor do que o grupo controle ($p=0,91$).

Entre as duas referências envolvidas para a meta-análise de LF e HF, Negrão et al (2011) apontaram para dados que preferiam a intervenção com metilfenidato, enquanto Buchhorn et al (2020) relataram resultados que preferiam o controle. O alto IC de 95% afetou correspondentemente a significância estatística.

Em conjunto, nossa meta-análise indicou que o metilfenidato não afetou significativamente a VFC. No entanto, devemos ser cautelosos com essa explicação, pois uma análise vigilante do nível de evidência e risco de viés levantou preocupações metodológicas relacionadas às sete referências selecionadas.

Relatamos um alto risco de viés no item do processo de randomização. Isso é resultado da ausência de um componente de randomização necessário para a geração de sequência. Outro motivo que influenciou negativamente os desvios do item de análise pretendido é o design não cego conduzido pelos autores.

Nossos dados enfatizaram uma inevitabilidade muito baixa para todos os índices de VFC na análise GRADE. Detalhes cruciais sobre o tratamento com metilfenidato, por exemplo, dose e duração da intervenção, não foram mencionados por Buchhorn et al (2012b), Buchhorn et al (2013) e Buchhorn et al (2014). Em relação ao grupo de comparação, Kim et al. (2015) compararam os próprios pacientes antes e depois da intervenção, enquanto Negrão et al (2011), Buchhorn et al. (2012b), Buchhorn et al. (2014) e Buchhorn et al. (2020) examinaram indivíduos de controle saudáveis e Buchhorn et al. (2013) e Buchhorn et al. (2012a) estudaram crianças com TDAH sem nenhuma farmacoterapia.

Em relação aos níveis de evidência analisados pelo GRADE, a alta heterogeneidade afetou a irregularidade dos índices RMSSD e pNN50 HRV. No entanto, o aumento do IC de 95% teve um impacto negativo na imprecisão dos índices RMSSD, pNN50, LF e HF HRV.

Um outro ponto que precisa ser destacado é que a dose de metilfenidato é uma variável crítica para entender se o tratamento é seguro ou não. Entre as publicações selecionadas, a dose de intervenção variou entre $<0,5$ mg/kg e $0,8\pm0,4$ mg/kg (Buchhorn et al, 2012a; Kim et al, 2015; Buchhorn et al, 2020) e entre 10 e 20 mg (Negrão et al, 2011). Conforme citado anteriormente, considerando a falta de informações sobre a dose de metilfenidato, com base no

fato de que três referências não forneceram a dose de metilfenidato (Buchhorn et al, 2012b; Buchhorn et al, 2013; Buchhorn et al, 2014), não fomos capazes de concluir se a VFC variou em função da dose.

Consequentemente, de acordo com nossos dados, o metilfenidato não oferece risco autonômico e cardiovascular para pacientes com TDAH, enfatizando sua segurança cardíaca autonômica nesta coorte. Esses resultados são reforçados por Nanda et al. (2023), que realizaram uma revisão sistemática para entender os efeitos adversos do metilfenidato. Sua análise transmitiu que, embora os psicoestimulantes usados para TDAH, como anfetamina e atomoxetina, afetassem as pressões sanguíneas sistólica e diastólica e a frequência cardíaca, o metilfenidato não teve efeitos significativos nessas mesmas variáveis. Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise conduzida por Hennissen et al (2017) detectou que o metilfenidato induziu pequenas, mas estatisticamente significativas, alterações da pressão arterial sistólica (SMD = 0,25 [0,08, 0,42]; $p < 0,01$; 10 ensaios). Podemos contemplar essa pequena alteração como não clinicamente significativa.

Os dados otimistas testemunhados pela presente revisão sistemática e pela literatura de pesquisa (Nanda et al., 2023; Hennissen et al., 2017) sobre a segurança cardíaca e autonômica do metilfenidato devem ser interpretados com cautela. Há questões relevantes a serem abordadas em nosso estudo. Entre todas as referências incluídas, nenhuma apresentou um delineamento placebo duplo-cego randomizado, recomendamos fortemente ensaios adicionais com esse delineamento. A meta-análise misturou comparações intergrupos e intragrupos para RMSSD, SDNN e pNN50, no entanto, dividimos em subgrupos para entender melhor cada comparação. Nossos dados não devem ser extrapolados para outras condições psiquiátricas diferentes do TDAH. Nosso estudo foi focado no TDAH, no qual reunimos ensaios clínicos robustos e fizemos uma análise crítica e estatística dos dados.

A limitação é o alto risco de viés de alguns itens em determinados artigos e o nível de evidência baixo dos estudos analisados.

Há indícios que o metilfenidato não afeta a VFC em repouso em pacientes com TDAH. Além disso, devido à certeza muito baixa do nível de evidência da publicação e ao alto risco de viés, sugerimos mais estudos de delineamento placebo duplo-cego para fornecer evidências científicas e estatísticas mais fortes.

FINANCIAMENTO

O Dr. Vitor E. Valenti recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, entidade vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações do Brasil (Processo número 302574/2021-2).

RECONHECIMENTO

Os dados estarão disponíveis mediante solicitação.

REFERÊNCIAS

- ABREU L.C. Variabilidade da frequência cardíaca como marcador funcional do desenvolvimento. *J. Hum. Growth Dev.* 2012; 22(3): 279-282. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/jhgd/article/view/46712/50473> Acesso em: 28 out. 2024.
- ADÃO, J. et al. Variabilidade da frequência cardíaca como marcador e preditor de inflamação, infecção nosocomial e sepse - Uma revisão sistemática. *Neurociência Autonômica*, v. 249, p. 103116, nov. 2023. DOI: 10.1016/j.autneu.2023.103116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651781/>. Acesso em: 14 maio 2024.
- AFTYKA, J. et al. Variabilidade da frequência cardíaca como preditor do curso do AVC, resultado funcional e complicações médicas: uma revisão sistemática. *Fronteiras na Fisiologia*, v. 14, p. 1115164, 9 fev. 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1115164. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36846317/>. Acesso em: 14 maio 2024.
- Associação Psiquiátrica Americana. (2013). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 5°. Anbarasan, D., Kitchin, M., & Adler, LA (2020). Triagem para TDAH em adultos. *Relatórios Atuais de Psiquiatria*, 22(12), 72. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01194-9>. Acesso em: 28 out 2024.
- BARBARESI, W.J. et al. A diretriz de prática clínica da sociedade para pediatria comportamental e de desenvolvimento para a avaliação e tratamento de crianças e adolescentes com transtorno complexo de déficit de atenção/hiperatividade: algoritmos de processos de cuidado. *J Dev Behav Pediatr.*, 2023. 41, 58-74
- BELLATO, A. et al. Revisão Sistemática e Meta-Análise: Efeitos do Tratamento Farmacológico para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade na Qualidade de Vida. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28 maio 2024. DOI: 10.1016/j.jaac.2024.05.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823477/>. Acesso em: 12 maio 2024.
- BUCHHORN, R. et al. Como prever o impacto do metilfenidato no risco cardiovascular em crianças com transtorno de déficit de atenção: o metilfenidato melhora a disfunção autonômica em crianças com TDAH. *ISRN Pharmacology*, 2012, p. 1-6, 2012. DOI: 10.5402/2012/170935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22530135/>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- BUCHHORN, R. et al. Diagnóstico e tratamento de taquicardia sinusal inapropriada na adolescência com base em um ECG Holter: uma análise retrospectiva de 479 pacientes. *PLoS One*, v. 15, n. 8, p. e0238139, 2020. Published 26 Aug. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0238139. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845894/>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- BUCHHORN, R. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e metilfenidato em crianças com TDAH. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, v. 4, n. 2, p. 85-91, 2012. DOI: 10.1007/s12402-012-0072-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328340/>. Acesso em: 19 jul. 2024.

BUCHHORN, R.; CHRISTIAN, W. Arritmias ventriculares em crianças com transtorno de déficit de atenção: um sintoma de desequilíbrio autonômico? *Cardiology in the Young*, v. 24, n. 1, p. 120-125, 2014. DOI: 10.1017/S104795111200234X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23402394/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

BUCHHORN, R. Por que os transtornos psiquiátricos em crianças estão se tornando cada vez mais comuns? *International Journal of Emergency Mental Health*, v. 16, n. 2, p. 322-325, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585485/>. Acesso em: 19 jul. 2024.

CURATOLO, P. et al. A neurobiologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *européu Jornal de Pediátrico Neurologia*, v. 13, n. 4, pág. 299-304, jul. 2009. DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.06.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644740/>. Acesso em: 5 maio 2024.

DE ANDRADE, PE. Et al. Redução de variabilidade da frequência cardíaca em idosos hipertensos. *Sangue Pressão*, v. 26, n. 6, pág. 350-358, dez. 2017. DOI: 10.1080/08037051.2017.1354285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738697/>. Acesso em: 5 maio 2024.

DE OLIVEIRA, CM. Et al. O efeito da paroxetina na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática e meta-análise. *Jornal de Afetivo Distúrbios*, v. 355, p. 200-209, 15 jun. 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.03.071. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38513773/>. Acesso em: 5 maio 2024.

DEEKS, JJ; HIGGINS, JPT; ALTMAN, DG (editores). Capítulo 10: Analisando dados e realização de meta- análises. In: HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PÁGINA, MJ; WELCH, VA (editores). *Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções versão 6.4 (atualizado em agosto de 2023)*. Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 5 maio 2024.

FARAONE, SV. Farmacologia da anfetamina e do metilfenidato: Relevância para a neurobiologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e outras comorbidades psiquiátricas. *Neurociências e Revisões Biocomportamentais*, v. 255-270, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428394/>. Acesso em: 12 maio 2024.

JOHNSON, J., MORRIS, S., GEORGE, S. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos: o que o não especialista precisa saber. *British Journal of Hospital Medicine* (Londres, Inglaterra: 2005). 2020, 81(3), 1–11. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/hmed.2019.0188>. Acesso em: 28 out. 2024.

HENNISSSEN, L. et al. Efeitos cardiovasculares de medicamentos estimulantes e não estimulantes para crianças e adolescentes com TDAH: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios de metilfenidato, anfetaminas e atomoxetina. *Drogas do SNC*, v. 31, n. 3, pág. 199-215, mar. 2017. DOI: 10.1007/s40263-017-0410-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236285/>. Acesso em: 05 maio 2024.

- HIGGINS, JPT; THOMPSON, SG Quantificando heterogeneidade em uma metanálise. *Estatísticas em Medicina*, v. 11, pág. 1539-1558, 15 jun. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111919/>. Acesso em: 05 maio 2024.
- KIM, H. J.; YANG, J.; LEE, M. S. Alterações na variabilidade da frequência cardíaca durante o tratamento com metilfenidato em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um estudo prospectivo de 12 semanas. *Yonsei Medical Journal*, v. 56, n. 5, p. 1365-1371, 2015. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1365. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256981/>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- MEADER, N. et al. Uma lista de verificação projetada para ajuda consistência e reprodutibilidade das avaliações GRADE: desenvolvimento e piloto validação. *Revisões Sistemáticas*, v. 3, p. 82, 24 jul. 2014. DOI: 10.1186/2046-4053-3-82. PMID: 25056145; PMCID: PMC4124503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056145/>. Acesso em: 05 maio 2024.
- MUCCI, F., et al. Evolução ao longo da vida do tratamento do TDAH. *Journal of Neural Transmission*. 2021, 128(7), 1085–1098. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02336-w>. Acesso em: 28 out. 2024.
- NANDA, A. et al. Efeitos adversos de Estimulante Intervenções para atenção Déficit Hiperatividade Transtorno (TDAH): uma revisão sistemática abrangente. *Cureus*, v. 15, n. 9, e45995, 26 conjuntos. 2023. DOI: Disponível em: 10.7759/cureus.45995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37900465/>. Acesso em: 05 maio 2024.
- NEGRÃO, B. L.; BIPATH, P.; VAN DER WESTHUIZEN, D.; VILJOEN, M. Correlatos autonômicos em repouso e durante a atenção evocada em crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e efeitos do metilfenidato. *Neuropsychobiology*, v. 63, n. 2, p. 82-91, 2011. DOI: 10.1159/000317548. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178382/>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- PÁGINA, MJ et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatórios de revisões sistemáticas. *BMJ*, 29 mar. 2021a. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 05 maio 2024.
- PURPER-OUAKIL, D. et al. Neurobiologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Pediátrico Pesquisa*, v. 69, n. 5 Parte 2, pág. 69R-76R, maio de 2011. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212b40f. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289544/>. Acesso em: 05 maio 2024.
- RANPURIA, R.; HALL, M.; CHAN, CT; UNRUH, M. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na insuficiência renal: medição e consequências da redução da VFC. *Nefrologia Diálise Transplante*, v. 23, n. 2, pág. 444-449, fev. 2008. DOI: 10.1093/ndt/gfm634. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18003665/>. Acesso em: 05 maio 2024.
- SASSI, R. et al. Avanços na análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca: declaração de posição conjunta do Grupo de Trabalho da e-Cardiology ESC e da European Heart Rhythm Association, co-endossada pela Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, v. 17, n. 9, pág. 1341-1353, conjunto. 2015. DOI: 10.1093/europace/euv015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177817/>. Acesso em: 05 maio 2024.

SHELLENBERG, TP; STOOPS, WW; LILE, JA; RUSH, CR. Uma atualização sobre a farmacologia clínica do metilfenidato: eficácia terapêutica, potencial de abuso e considerações futuras. *Revisão Pericial de Farmacologia Clínica*, v. 13, n. 8, pág. 825-833, atrás. 2020. DOI: 10.1080/17512433.2020.1796636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715789/>. Acesso em: 12 maio 2024.

SINGH SOLORZANO, C.; VIOLANI, C.; GRANO, C. VFC pré-parto como preditor de depressão pós-parto: o uso potencial de um aplicativo de smartphone para registros fisiológicos. *Jornal de Afetivo Transtornos*, v. 319, pág. 172-180, 15 dez. 2022. DOI: 10.1016/j.jad.2022.09.056. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162652/>. Acesso em: 12 maio 2024.

SPEER, KE; NAUMOVSKI, N.; MCKUNE, AJ. Variabilidade da frequência cardíaca para monitorar a saúde do sistema nervoso autônomo em crianças pequenas: efeitos da atividade física e fatores de risco cardiometabólico. *Fisiologia e Comportamento*, v. 281, p. 114576, 1 jul. 2024. DOI: 10.1016/j.physbeh.2024.114576. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38692385/>. Acesso em: 12 maio 2024.

STERNE, JAC et al. RoB 2: uma ferramenta revisada para avaliar o risco de viés em ensaios randomizados. *BMJ*, v. 366, l4898, 28 atrás. 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>. Acesso em: 12 maio 2024.

SUZUKI, K. Fracos impactos das medidas neuropsicológicas nos sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em estudantes universitários. *Cérebro e Desenvolvimento*. 2023, 45(1), 49-57. Disponível em: [https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(22\)00156-5/abstract](https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(22)00156-5/abstract). Acesso em: 28 out. 2024.

THAPAR, AK et al. Problemas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância e risco cardiovascular na meia-idade: estudo prospectivo de coorte populacional. *O Jornal Britânico de Psiquiatria*, v. 223, n. 4, pág. 472-477, fora. 2023. DOI: 10.1192/bjp.2023.90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37408455/>. Acesso em: 12 maio 2024.

THAYER, JF; YAMAMOTO, SS; BROSSCHOT, JF. A relação entre desequilíbrio autonômico, variabilidade da frequência cardíaca e fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Internacional Jornal de Cardiologia*, v. 141, n. 2, pág. 122-131, 28 de maio de 2010. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910061/>. Acesso em: 12 maio 2024.

TORRES-ACOSTA, N.; O'KEEFE, JH; O'KEEFE, CL; LAVIE, CJ. Efeitos cardiovasculares das terapias para TDAH: tópico da semana da revisão do JACC. *Jornal de o Colégio Americano de Cardiologia*, v. 76, n. 7, pág. 858-866, 18 atrás. 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.081. PMID: 32792083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792083/>. Acesso em: 12 maio. 2024.

VANDERLEI, LC et al. Noções básicas sobre variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 2, pág. 205-217, abr./jun. 2009. DOI: 10.1590/s0102-76382009000200018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19768301/>. Acesso em: 08 maio 2024.

VERGHESE, C.; ABDIJADID, S. Metilfenidato. In: StatPearls [Internet]. Tesouro Ilha (FL): StatPearls Publicação, 2024 Jan-. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>. Acesso em: 26 maio 2024.

WARIKOO, N.; FARAONE, SV. Contexto, características clínicas e tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças. Opinião de especialistas sobre Farmacoterapia, v. 14, n. 14, pág. 1885-1906, fora. 2013. DOI: 10.1517/14656566.2013.818977. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865438/>. Acesso em: 26 maio 2024.

WHELTON, PK et al. Diretriz ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA /ASH/ASPC/NMA/PCNA para o Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento de Hipertensão Sanguínea Pressão em Adultos: Um Relatório de o Colégio Americano de Cardiologia / Força-Tarefa da American Heart Association na Prática Clínica Diretrizes. Jornal de o Colégio Americano de Cardiologia, v. 71, n. 19, pág. e127-e248, 15 de maio de 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Errata em: Diário de o Colégio Americano de Cardiologia, v. 71, n. 19, pág. 2275-2279, 15 de maio de 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.016. Disponível em:
<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.03.016>. Acesso em: 16 maio 2024.

ZHANG, L. et al. Risco de doenças cardiovasculares associadas a medicamentos usados no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: uma revisão sistemática e meta-análise. Rede JAMA Aberta, v. 11, e2243597, 1º de novembro. 2022. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43597. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36416824/>. Acesso em: 14 maio 2024.

LEGENDA DAS TABELAS

Tabela 1. Descrição das características da população do estudo de artigos por autor e ano, amostra, idade (anos), intervenção, controle e desfechos.

Tabela 2. Níveis de evidência avaliados pelo GRADE.

LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram buscas somente em bancos de dados e registros.

Figura 2. Ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Figura 3. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice RMSSD HRV. (A) Grupo geral; (B) Subgrupo - Comparação intergrupo; (C) Subgrupo - Comparação intragrupo. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz quadrada média das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes.

Figura 4. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice SDNN HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais.

Figura 5. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice pNN50 HRV. (A) Grupo geral; (B) Subgrupo - Comparação intergrupo. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca; pNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com uma diferença de duração maior que 50 ms.

Figura 6. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice LF HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca. LF: baixa frequência.

Figura 7. Meta-análise para efeitos gerais do metilfenidato no índice HF HRV. HRV: Variabilidade da frequência cardíaca. HF: alta frequência.

Table 1. Description of the characteristics of the study population of articles by author and year, sample, age (years), intervention, control and outcomes.

Author/ Years	Study Design	Sample	Age (years)	Intervention	Control	Outcomes
Kim et al, 2015	Non-controlled.	86 ADHD patients.	8.17 ± 2.01 years	The participants received either immediate-release or extended-release methylphenidate for 12 weeks. The mean methylphenidate dose at the endpoint was 22.23±8.93 mg and the mean methylphenidate dose per unit weight was 0.70±0.20 mg/kg.	No control group.	Significant reductions were observed in HRV parameters such as the interbeat interval (IC) RMSSD after treatment with methylphenidate.
Negrão et al 2011	Cross-sectional.	19 ADHD children and adolescents and 19 children and adolescents control in the control group.	ADHD group: 9.53±2.12 years. Control group: 9.17±1.42 years.	The intervention involved children, who were tested both while off stimulants and during a period when they were taking stimulants, specifically methylphenidate. Eighteen children were taking short-acting methylphenidate at a dosage of 10 mg, and one child was taking long-acting methylphenidate at a dosage of 20 mg.	The control group did not have any psychiatric illnesses, were not on any medication, were not overtly malnourished, were not mentally retarded and could understand and give informed assent.	Children with ADHD showed a change in sympathetic-vagal balance, with a relative parasympathetic dominance when they were not under the influence of stimulants. In children under medication with methylphenidate, this parasympathetic dominance was decreased, indicating a shift to sympathetic dominance. The study revealed that methylphenidate suppressed the sympathetic nervous system's ability to react to a cognitive stressor. These results suggest that methylphenidate may have a suppressive effect on the normal stress response in children with ADHD.

Buchhorn et al, 2012 A	Non-controlled.	42 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	8 ± 13 years.	The intervention in the study was the administration of methylphenidate (MPH) to 11 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).	The control group in the study consisted of 12 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) who were not receiving medication.	The outcomes of the study included heart rate variability (HRV) parameters such as pNN50, rMSSD, and SDNN, which were compared between children with ADHD receiving methylphenidate, children with ADHD not receiving medication, and healthy controls. The study found that children with ADHD not receiving medication had lower pNN50 and rMSSD values compared to those receiving methylphenidate and healthy controls, particularly during nighttime hours.
Buchhorn et al, 2012 B	Controlled.	12 ADHD children under treatment. 19 ADHD children with no treatment. 19 control children	10.8 ± 2 years.	Dose and duration were not mentioned.	The control group was composed of 19 healthy children of the same age range as the children with ADHD who underwent methylphenidate therapy.	Key results included the demonstration of significantly lower RMSSD and pNN50 values, reflecting decreased parasympathetic regulation in pharmacologically untreated children with ADHD. After treatment with methylphenidate (MPH), there was a significant improvement and near-normal values of these heart rate variability parameters. These results suggest an improvement in vagal tone, which may be beneficial in relation to the risk of sudden cardiac death in children and adolescents with ADHD.

Buchhorn et al, 2013	Non-controlled.	72 ADHD children under treatment. ADHD 28 children with no medication.	11 ± 4 years.	Dose and duration were not mentioned.	AHD children who did not receive methylphenidate.	There was inverse correlation between premature ventricular contractions and RMSSD in ADHD children treated with methylphenidate and no increase of ventricular arrhythmias in ADHD children receiving methylphenidate.
Buchhorn et al, 2014	Non-controlled.	12 patients with ADHD before treatment. 19 patients with ADHD undergoing treatment. Healthy control volunteers (n=?).	10.8 years.	Dose and duration were not mentioned.	Healthy children (age and sex were not mentioned).	ADHD children with and without methylphenidate vs. control group presented lower pNN50 and reduced RMSSD.
Buchhorn et al, 2020	Non-controlled.	479 ADHD children. 66 healthy control children	13.7 ± 2.1 years.	The extended-release dosage was low (<0.5 mg/kg) in 52.6%, intermediate (0.5 mg/kg to 0.9 mg/kg) in 31.6%, and high (>0.9 mg/kg) in 15.8%.	Healthy control group did not receive any pharmacological intervention	Data suggested that inappropriate sinus tachycardia in ADHD adolescents is related to stimulant treatment. Methylphenidate treatment was indicated to have no significant effect on autonomic balance.

Legend: RMSSD: root mean square of successive differences; pNN50: percentage of successive normal sinus RR intervals > 50 ms.

TABELA 1

Author(s):
Question: Methylphenidate compared to Control for HRV
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							N: of patients		Effect		Certainty	Importance
N: of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Methylphenidate	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Root-mean square of differences between adjacent normal RR intervals (follow-up: mean 10 days; assessed with: ms; Scale from: 25 to 55)												
6	randomised trials	very serious ^{a,b,c,d,e}	very serious ^f	serious ^{a,b,c,d,e}	serious ^g	publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed ^{a,b,c,d,e}	132	111	-	mean 2.05 ms higher (13.28 lower to 17.39 higher)	 Very low	CRÍTICO
Standard deviation of all normal RR intervals (follow-up: mean 10 days; assessed with: ms; Scale from: 45 to 160)												
2	randomised trials	very serious ^{a,b,c,d,e}	not serious	serious ^{a,b,c,d,e}	serious ^h	publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed ^{a,b,c,d,e}	56	49	-	mean 5.26 ms higher (3.07 lower to 13.58 higher)	 Very low	CRÍTICO
percentage of adjacent RR intervals with a difference of duration greater than 50ms (follow-up: mean 10 days; assessed with: %; Scale from: 3 to 15)												
3	randomised trials	very serious ^{a,b,c,d}	very serious ⁱ	serious ^{a,b,c,d}	serious ^j	publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed ^{a,b,c}	57	43	-	mean 0.54 ms fewer (10.8 fewer to 9.71 more)	 Very low	IMPORTANTE
Low frequency (follow-up: mean 10 days; assessed with: ms2; Scale from: 600 to 1200)												
2	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	serious ^{a,b}	serious ^k	publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed ^{a,b}	38	38	-	mean 55.06 ms2 lower (354.14 lower to 244.02 higher)	 Very low	IMPORTANTE
High frequency (follow-up: mean 10 days; assessed with: ms2; Scale from: 270 to 700)												
2	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	serious ^{a,b}	serious ^l	publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed ^{a,b}	38	38	-	mean 10.96 ms2 lower (203.32 lower to 181.4 higher)	 Very low	CRÍTICO

CI: confidence interval

Explanations

- a. There was no random allocation
- b. There was no blind design
- c. Baseline differences between groups were not informed.
- d. It lacked many HRV indices.
- e. No analysis method that corrected missing data.
- f. High heterogeneity (I²=98%).
- g. High confidence interval 95% (-13.28, 17.39)
- h. High confidence interval 95% (-3.07, 13.58)
- i. High heterogeneity (I²=97%).
- j. High confidence interval (-10.8, 9.71).
- k. High confidence interval 95% (-354.14, 244.02)
- l. High heterogeneity (I²=26%).

TABELA 2

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

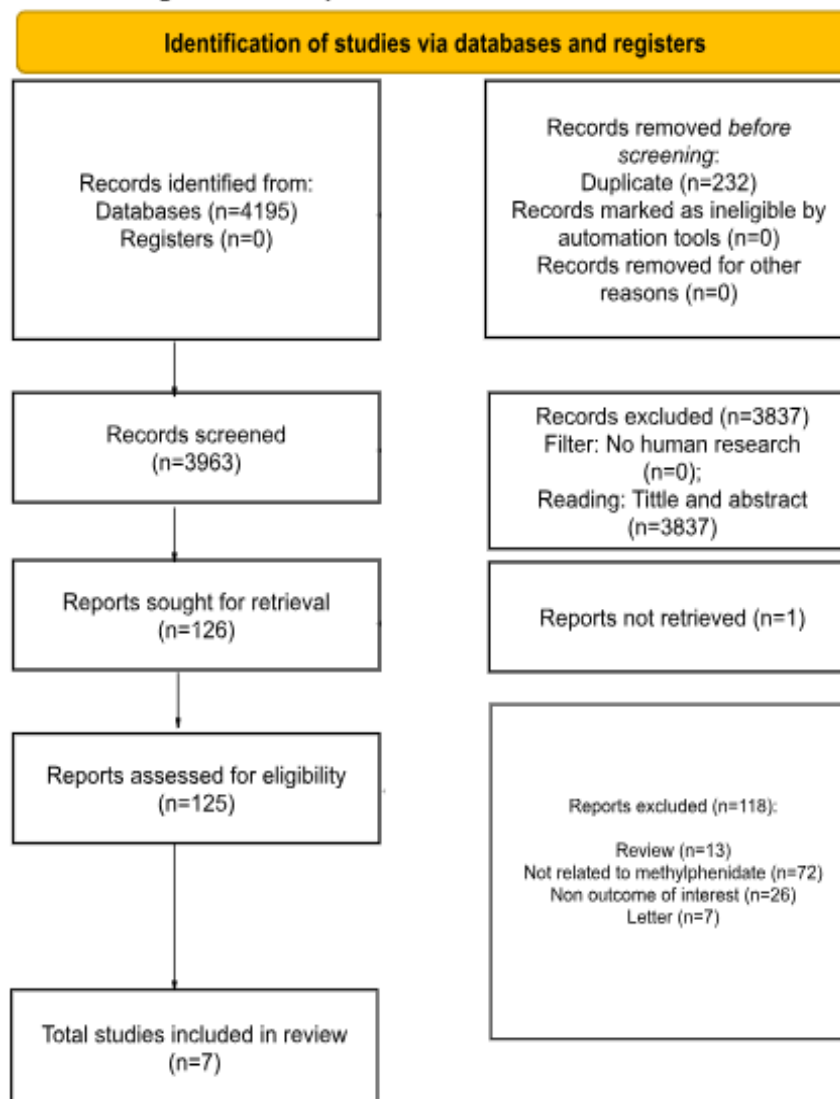


FIGURA 1

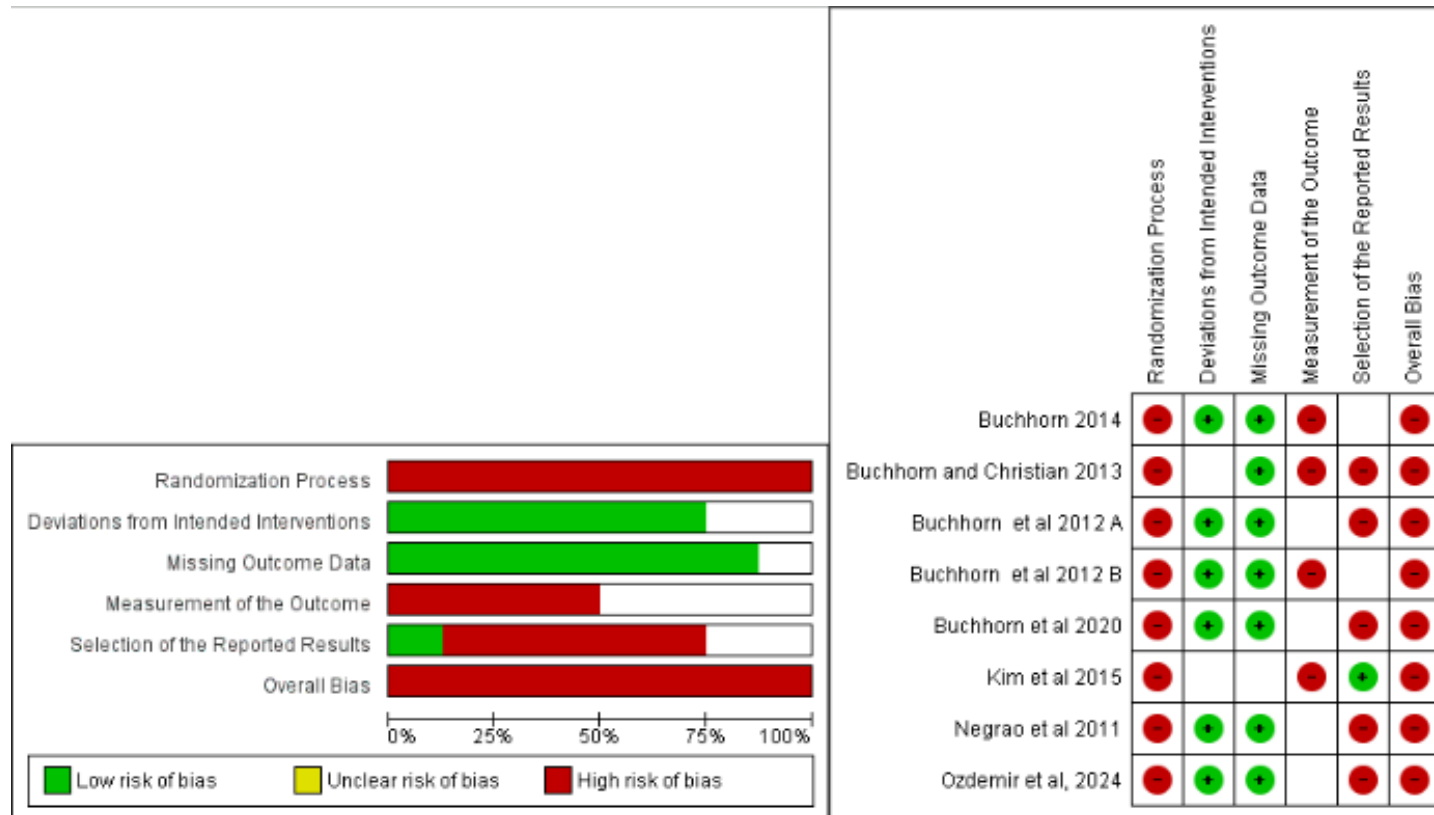
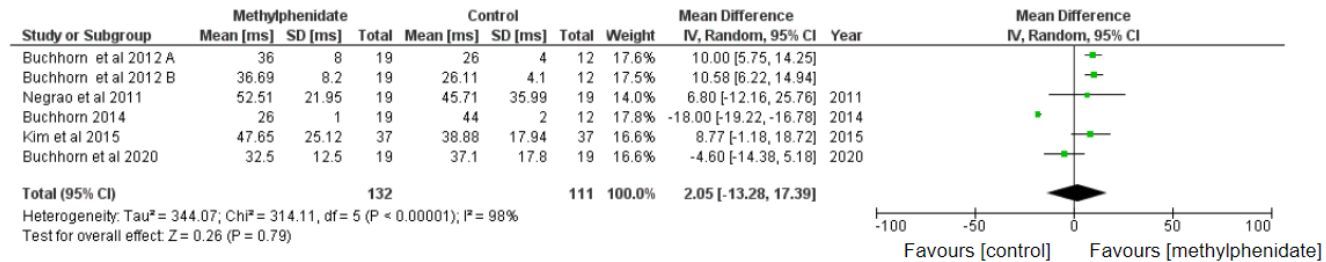
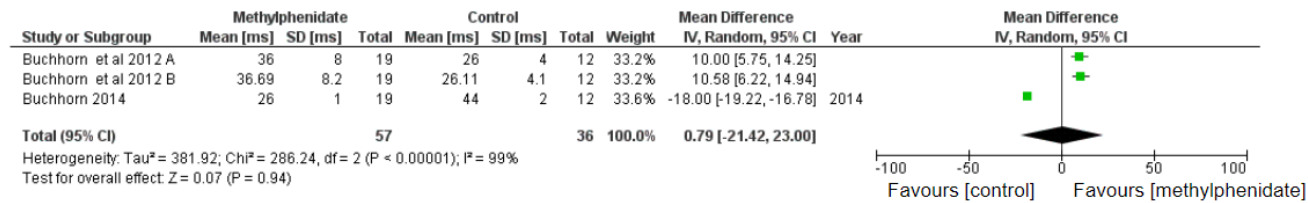


FIGURA 2

A



B



C

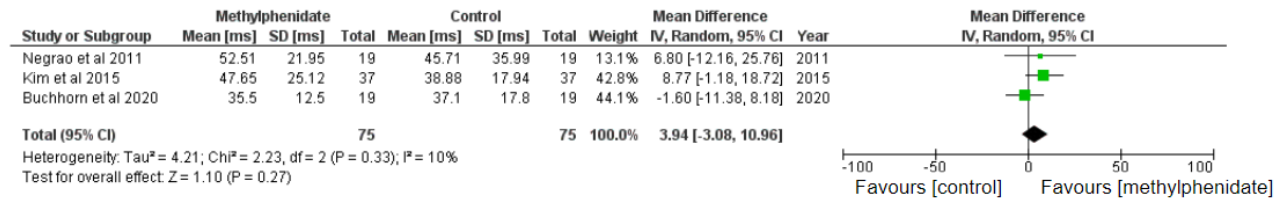


FIGURA 3

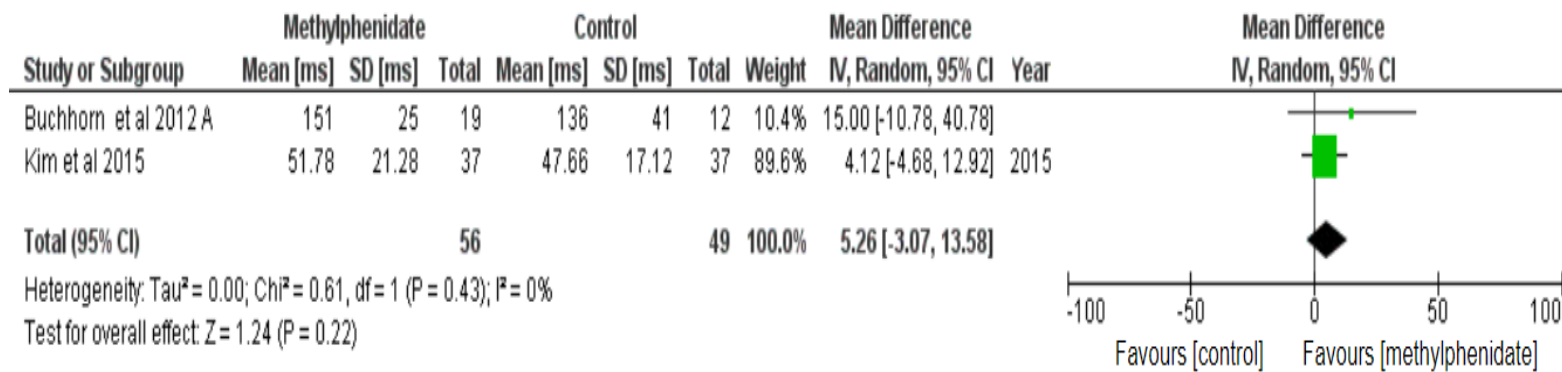
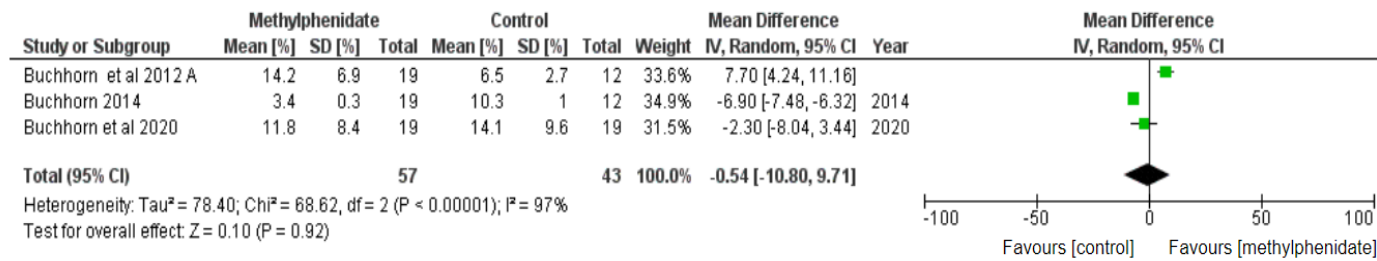
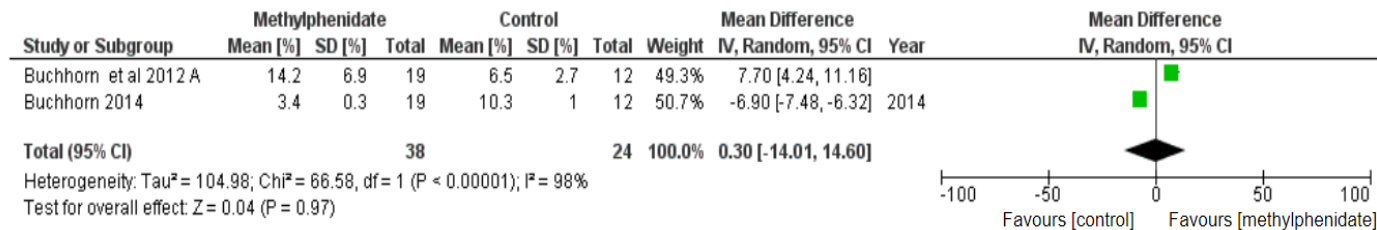


FIGURA 4



A



B

FIGURA 5

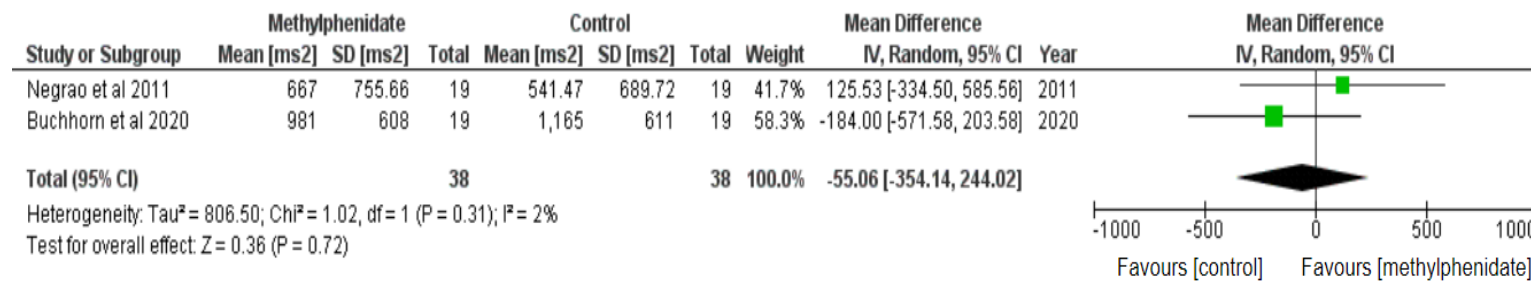


FIGURA 6

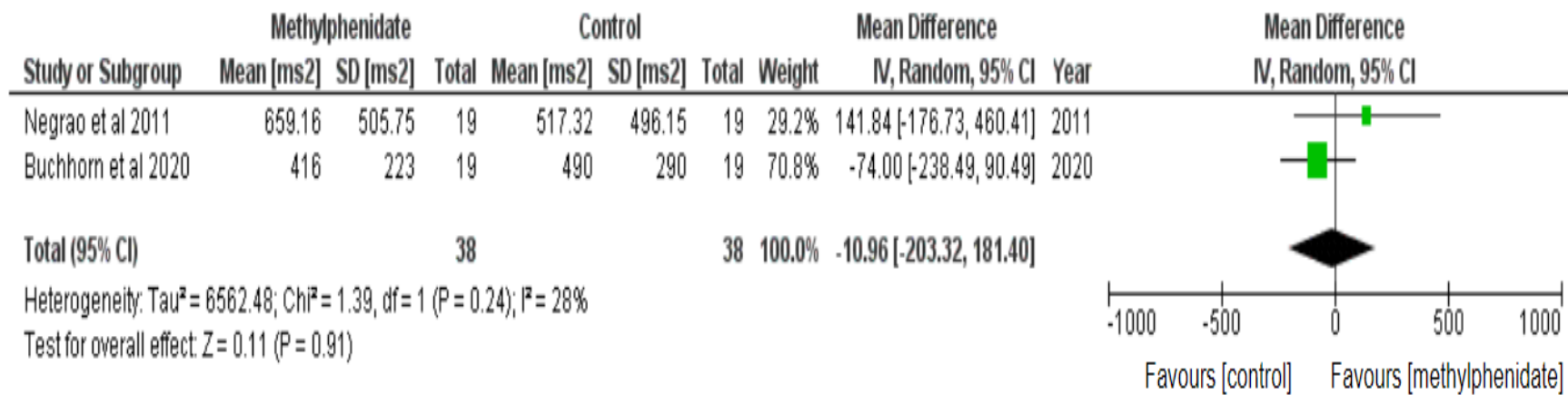


FIGURA 7

Visão geral das revisões sistemáticas e meta-análises da risperidona no risco cardiovascular: análise das revisões sistemáticas Cochrane e não Cochrane

Sílvia Gianini ¹, Igor Gianini ², Andrey A. Porto ¹, Derfel RMA Folegatti ¹, Camila M. de Oliveira ¹, David M. Garner ³, Rodrigo D. Raimundo ⁴, Vitor E. Valenti ¹

¹ Centro do Sistema Nervoso Autônomo, Estado de São Paulo Universidade, Escola de Filosofia e Ciências, Marília, SP, Brasil. ² Universidade de Marília, Marília, SP, Brasil. ³ Pesquisa Cardiorrespiratória Grupo, Departamento de Biológico e Ciências Médicas, Faculdade de Ciências da Saúde e da Vida, Oxford Brookes Universidade, Headington Campus, Gypsy Lane, Oxford OX3 0BP, Reino Unido. ⁴ Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica, Centro Universitário FMABC, Santo André, SP, Brasil.

*** Correspondente autor:** Vitor E. Valenti

Estado de São Paulo Universidade, UNESP

Av. HiginoMuzzi Filho, 737

Marília, SP, Brasil - 17.525-000

E-mail: vitor.valenti@unesp.br

RESUMO

Introdução: há relatos que os medicamentos antipsicóticos estão envolvidos com distúrbios cardiometabólicos, entre eles a Risperidona. **Objetivo:** avaliar os efeitos da risperidona no risco cardiovascular. **Método:** trata-se de uma visão geral de revisões sistemáticas. As buscas foram concluídas por meio dos bancos de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (pela National Library of Medicine), Scopus e Web of Science. Incluímos revisões sistemáticas de risperidona e risco cardiovascular publicados até 2022. O PRISMA foi aplicado para qualidade de relato, o AMSTAR 2 foi necessário para qualidade metodológica e o GRADE foi executado para análise de qualidade de evidência. **Resultados:** após excluir 1883 publicações, designamos seis revisões sistemáticas, que não detectaram efeitos substanciais da risperidona em eventos de taquicardia ((efeito relativo: 1,35 (0,87, 2,1)), pressão arterial sistólica ((efeito absoluto: 1,07 (1,12, 3,26)) e pressão arterial diastólica (efeito absoluto: 1,35 (1,48, 4,18)), eventos de prolongamento do intervalo QTc ((efeito relativo: 1,02 (0,94, 1,1)) e prolongamento do intervalo QTc ((efeito absoluto: 9,39 (4,09, 14,69)). Nenhum SR aderiu inteiramente à declaração PRISMA, AMSTAR 2 e GRADE sugeriram qualidade baixa a muito baixa. **Conclusão:** as revisões

sistemáticas não demonstraram impacto significativo da risperidona no risco cardiovascular. No entanto, aconselhamos a melhoria na evidência, qualidade metodológica e de relatórios para revisões sistemáticas iminentes.

Registro PROSPERO: CRD42024523252

ABSTRACT

Introduction: There are reports that antipsychotic drugs are involved in cardiometabolic disorders, including risperidone. **Objective:** To evaluate the effects of risperidone on cardiovascular risk. **Method:** This is an overview of systematic reviews. Searches were completed using the EMBASE, MEDLINE/PubMed (by the National Library of Medicine), Scopus, and Web of Science databases. We included systematic reviews of risperidone and cardiovascular risk published until 2022. PRISMA was applied for reporting quality, AMSTAR 2 was required for methodological quality, and GRADE was performed for evidence quality analysis. **Results:** After excluding 1883 publications, we designated six systematic reviews, which did not detect substantial effects of risperidone on tachycardia events ((relative effect: 1.35 (0.87, 2.1)), systolic blood pressure ((absolute effect: 1.07 (1.12, 3.26)) and diastolic blood pressure (absolute effect: 1.35 (1.48, 4.18)), QTc interval prolongation events ((relative effect: 1.02 (0.94, 1.1)) and QTc interval prolongation ((absolute effect: 9.39 (4.09, 14.69)). No SR fully adhered to the PRISMA statement, AMSTAR 2 and GRADE suggested low to very low quality. **Conclusion:** The systematic reviews did not demonstrate a significant impact of risperidone on cardiovascular risk. However, we advise improvement in the evidence, quality methodological and reporting requirements for upcoming systematic reviews.

PROSPERO Registration: CRD42024523252

INTRODUÇÃO

Em 2019, os transtornos psiquiátricos estavam entre os dez principais contribuintes para a carga de doenças globalmente (Ferrari et al, 2022). Esquizofrenia, demência, transtorno esquizoafetivo e Alzheimer são considerados doenças neuropsiquiátricas ou transtornos neuropsiquiátricos. Essas condições médicas envolvem alterações na função cerebral e sintomas psiquiátricos que afetam sugestivamente o comportamento, a cognição e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Alzheimer's Association, 2024).

Os transtornos neuropsiquiátricos são uma preocupação crescente em países desenvolvidos e em desenvolvimento devido ao seu amplo impacto na qualidade de vida e na prestação de sistemas de saúde. No contexto global, a Organização Mundial da Saúde estimou que cerca de 450 milhões de pessoas são afetadas por transtornos mentais ou comportamentais em algum momento de suas vidas (Organização Mundial da Saúde, 2017). Essas condições não apenas resultam em extenso sofrimento pessoal, mas também envolvem altos desembolsos monetários. Isso inclui custos diretos para tratamento médico e custos indiretos devido à perda de produtividade e não comparecimento ao trabalho. Dados anteriores especificaram que os custos globais relacionados a transtornos mentais podem exceder US\$ 2,5 trilhões, com um aumento previsto para US\$ 6 trilhões até 2030 (Organização Mundial da Saúde, 2011).

Assim, a risperidona está entre os tratamentos designados para tais transtornos neuropsiquiátricos. É um antipsicótico, derivado do benzisoxazol, que se liga fortemente aos receptores de dopamina (D2) e 5-hidroxitriptamina (5-HT₂), exercendo uma ação antagônica. Em contradição com os antipsicóticos de primeira geração, a risperidona tem um risco menor de efeitos extrapiramidais em doses mais baixas, razão pela qual este medicamento é categorizado como um antipsicótico de segunda geração (ou atípico) (Agrawal et al, 2018).

A risperidona demonstrou eficácia no controle de sintomas comportamentais e psicológicos associados à neuro inflamação, neuro proteção, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e psicose em várias faixas etárias, com menor incidência de efeitos colaterais, por exemplo, sintomas extrapiramidais e discinesia tardia, em comparação aos antipsicóticos de primeira geração (Bhat, A. A. et al. 2023). No entanto, uma revisão sistemática (RS) (Sepúlveda-Lizcano et al, 2023) estimou que 89% dos medicamentos antipsicóticos induzem reações metabólicas, incluindo obesidade mórbida e transtornos alimentares, sugerindo o avanço do diabetes, hipertensão e problemas cardiovasculares. De acordo com Ron (2022), embora o metilfenidato, utilizado no tratamento do TDAH, seja considerado seguro para crianças e adolescentes saudáveis a curto e médio prazo, persiste uma preocupação ampla

quanto à segurança cardiovascular em longo prazo. Não foram registrados eventos cardiovasculares graves durante o período de observação da pesquisa, porém um aumento da pressão arterial sistólica de $3,7 \pm 9$ mmHg ($P = 0,004$) e da pressão arterial diastólica de $2 \pm 11,5$ mmHg foi detectado.

Em vista do fato de que muitas RSs não seguem a declaração PRISMA (Página et al., 2021a; Página et al., 2021b) e carecem de procedimentos metodológicos consistentes com as recomendações Cochrane (Pollock et al., 2023), destacamos uma Visão geral das RSs, que é um método completo que coleta RSs relevantes sobre o tratamento, etiologia, diagnóstico e prognóstico da mesma doença ou problema de saúde (Lunny et al., 2017; Lunny et al., 2018).

Consequentemente, concluímos uma Visão geral das RSs e meta-análises para estudar os efeitos da risperidona no risco cardiovascular. Esta pesquisa é pertinente, pois a risperidona é uma farmacoterapia amplamente prescrita para vários transtornos psiquiátricos, e compreender seus prováveis efeitos adversos cardiovasculares é fundamental no que diz respeito à segurança do paciente. Ao combinar as evidências científicas, essas informações podem ajudar a construir uma base para refinar decisões clínicas e articular diretrizes terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma Visão Geral com base em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados, seguindo a recomendação da Cochrane (Pollock et al. 2023). Este estudo foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42024523252, https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=523252).

Estratégia de busca e seleção de estudos

As buscas foram concluídas via EMBASE, MEDLINE/PubMed (pela National Library of Medicine), Scopus e bases de dados Web of Science com o envio das palavras-chave “Risperidona” OU “R64,766” OU “R64766” OU “R-64766” OU “R 64766” OU “R-64,766” OU “R 64,766” OU “Risperdal Consta” E “Risco cardiovascular” OU “Fator de risco” OU “Metabolismo” OU “Conceito metabólico” E “Revisão sistemática” OU “Revisão geral” OU “Meta-análise” (Arquivo suplementar: Estratégia de busca).

Todos os artigos aprovados foram exportados para o programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar) para remover duplicatas. Os estudos foram selecionados no programa Rayyan pela leitura do título e do resumo. O estágio de adequação foi finalizado

por dois revisores independentes lendo seus artigos inteiros (SG e IG). Outro revisor (VEV) foi convidado a dar uma decisão se houvesse uma discrepância sobre um estudo.

Critérios de inclusão

Os estudos foram originados de periódicos científicos revisados por pares, publicados desde o início do banco de dados até 20 de junho de 2024. Os critérios de inclusão foram consistentes com a seguinte descrição:

1. População do estudo: Pacientes em tratamento farmacológico com risperidona;
2. Intervenções: O grupo de tratamento foi risperidona combinada com tratamento farmacológico convencional;
3. Grupos de comparação: Revisões que avaliaram indivíduos que receberam tratamento convencional, excluindo risperidona ou placebo;
4. Resultados: Pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, eletrocardiograma e outras doenças cardiovasculares;
5. Tipo de estudo: SRs e/ou meta-análise. Consideramos SRs como estudos com metodologia reproduzível, busca inclusiva e métodos aceitáveis para avaliar a legitimidade dos estudos incluídos.

Critérios de exclusão

Literatura de pesquisa científica com texto completo inacessível ou dados incompletos e literatura publicada duplicada.

Extração de dados

Dois pesquisadores (SG e IG) examinaram a literatura e extraíram os dados de forma independente. Eles os validaram em paralelo e negociaram, discutiram ou consultaram um terceiro pesquisador (VEV) em caso de discrepância. A extração de dados incluiu: autores, tamanho da amostra, intervenções e resultados da meta-análise.

Análise qualitativa

Uma síntese narrativa foi executada para definir dados detalhados sobre como cada estudo foi concluído. Os detalhes de cada estudo foram apresentados em textos e tabelas. Os resultados da análise qualitativa individual por estudo foram finalizados pela análise de parâmetros cardiovasculares para os protocolos de intervenção ou controle.

Avaliação de qualidade

Dois pesquisadores (SG e IG) avaliaram autonomamente a qualidade de relato, metodológica e de evidência dos SRs incluídos usando PRISMA 2020 (Página et al., 2021a; Página et al., 2021b), AMSTAR 2 (Shea et al., 2017) e o sistema GRADE (Atkins et al., 2004; Balshem et al., 2011), correspondentemente, verificando em paralelo e consultando um terceiro (VEV) em caso de discrepância.

Para GRADE, o nível de evidência para o resultado foi avaliado como moderado, baixo, muito baixo ou alto. Os fatores de rebaixamento são inconsistência, risco de viés, viés de publicação, indireção e imprecisão. Dois pesquisadores julgaram independentemente a qualidade da evidência. O AMSTAR 2 é baseado em 16 itens (sete são itens-chave), cada item é avaliado como "não" (não relatado), "sim" (totalmente relatado) e "parcialmente sim" (parcialmente relatado). Após combinar os resultados das avaliações de itens-chave e não-chave, cada SR foi classificado como baixo, muito baixo, alto ou moderado em qualidade. O PRISMA 2020 consiste em 27 itens, cada item é registrado como totalmente satisfeito (pontuado como 1), parcialmente satisfeito (pontuado como 0,5) e não satisfeito (não relatado, pontuado como 0).

Análise estatística

O odds ratio (OR), o risco relativo (RR), a diferença média ponderada (WMD), o intervalo de confiança de 95% (IC), a diferença média padrão (SMD) e o risco relativo e absoluto foram incluídos para resumir os resultados.

Os dados extraídos foram organizados via Microsoft Excel 2020 — análise estatística descritiva da frequência e porcentagem dos estudos incluídos.

RESULTADOS

Características dos estudos

Atingimos 1889 publicações nas buscas de banco de dados. Após excluir duplicatas (n=82), 1807 estudos foram selecionados para critérios de elegibilidade. Entre as referências, 1777 publicações foram eliminadas durante a leitura do título e/ou resumo. Omitimos 12 referências porque não eram SR nem meta-análise, seis estudos foram excluídos porque não encontramos o resultado de interesse, seis registros foram excluídos porque não avaliavam ensaios clínicos, um estudo foi omitido porque era uma Visão geral de SRs e três referências foram excluídas porque investigaram pacientes com mais de 18 anos.

Seis publicações foram designadas para leitura de texto completo e avaliação de qualidade por meio da análise do sistema PRISMA 2020, AMSTAR 2 e GRADE (Takeuchi et al 2015; Neumeier et al 2021; Rognoni et al 2021; Yunusa et al 2021; Huhn et al 2022; Nguyen et al 2022). A Figura 1 ilustra os métodos de busca e as etapas de seleção consistentes com o diagrama de fluxo de declaração PRISMA. Além disso, a Tabela 1 oferece informações suplementares sobre as publicações.

As RSs foram documentadas entre 2015 e 2022. Um estudo teve origem na Alemanha (Huhn et al 2022), uma referência foi emitida por instituições suíças e dos EUA (Neumeier et al 2021), uma publicação foi publicada por universidades irlandesas e vietnamitas (Nguyen et al 2022), uma referência foi originada na Itália (Rognoni et al 2021), um estudo foi publicado por universidades canadenses e japonesas (Takeuchi et al 2015) e uma publicação adicional teve origem nos EUA (Yunusa et al 2021).

Os SRs avaliaram 3-17 ensaios clínicos randomizados (tamanho da amostra: 74-7011 pacientes) e três SRs conduziram meta-análises (Neumeier et al 2021; Rognoni et al 2021; Huhn et al 2022). As doenças consideradas compreendiam esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, demência, Alzheimer e psicose. A intervenção incluiu 0,25-50 mg por três semanas até dois anos (Tabela 1).

Duas RSs usaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (Yunusa et al 2021; Huhn et al 2022), três RSs não explicaram nenhum meio de avaliar o risco de viés (Takeuchi et al 2015; Neumeier et al 2021; Nguyen et al 2022), uma RS avaliou o nível de evidência fundamentado na Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), mas não forneceu a base para a avaliação do risco de viés (Rognoni et al 2021).

Qualidade do Relatório

Apresentamos os resultados do PRISMA 2020 na Tabela 2. As pontuações das referências selecionadas variaram de 12 a 21,5, nenhuma publicação apresentou relatórios completos ou relativamente completos, as seis referências incluídas no SR apresentaram algumas insuficiências de relatórios (Takeuchi et al 2015; Neumeier et al 2021; Rognoni et al 2021; Yunusa et al 2021; Huhn et al 2022; Nguyen et al 2022). O principal déficit observado nos SRs foram os itens 14 (Avaliação do viés de relato), 21 (Vieses de relato), depois 15 (Avaliação da certeza) e, finalmente, 22 (Certeza da evidência).

Qualidade Metodológica

A Tabela 3 ilustra os resultados do AMSTAR 2. Três SRs (50%) ofereceram baixa qualidade (Huhn et al., 2022; Rognoni et al 2021; Yunusa et al 2021) e mais três SRs (50%) foram de qualidade muito baixa (Neumeier et al 2021; Nguyen et al 2022; Takeuchi et al 2015). Reconhecemos que o principal motivo para a qualidade baixa e muito baixa foi a ausência de relato nos itens 2, 12, 13, 14 e 15.

Qualidade da Evidência GRADE

A Tabela 4 analisa a qualidade da evidência GRADE das seis SRs selecionadas. Concluímos a análise com base nas seguintes consequências: eventos de bradicardia e taquicardia, prolongamento do intervalo QTC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e eventos adversos cerebrovasculares. O risco de viés foi importante para todas as referências (100%), enquanto a inconsistência foi trivial em quatro SRs (67%) (Huhn et al., 2022 - eventos taquicárdicos; Neumeier et al 2021 - prolongamento do QTC; Rognoni et al 2021 - pressão arterial sistólica e Takeuchi et al 2015 - prolongamento do QTC). A indireção foi extremamente importante em quatro SRs (67%) (Huhn et al., 2022 - eventos taquicárdicos e bradicárdicos; Neumeier et al 2021 - prolongamento do QTC; Nguyen et al 2022 - pressão arterial sistólica e diastólica; Rognoni et al 2021 - pressão arterial sistólica e diastólica e; Yunusa et al 2021 - eventos cerebrovasculares). A imprecisão foi trivial para quatro referências (67%) (Huhn et al., 2022 - eventos taquicárdicos; Neumeier et al 2021 - prolongamento do QTC; Rognoni et al 2021 - pressão arterial sistólica e diastólica e Takeuchi et al 2015 - prolongamento do QTC). Não detectamos implicação estatística em cinco SRs (0,83%) (Huhn et al., 2022 - eventos taquicárdicos; Neumeier et al 2021 - prolongamento do QTC; Nguyen et al 2022 - pressão arterial sistólica e diastólica; Rognoni et al 2021 - pressão arterial sistólica e Takeuchi et al 2015 - prolongamento do QTC). Em Yunusa et al (2021) SR; não foi viável detectar significância estatística, pois apenas um estudo primário avaliou os resultados.

Eventos de bradicardia e taquicardia

Um SR (Huhn et al, 2022) estudou eventos de bradicardia e taquicardia em pacientes submetidos ao tratamento com risperidona. A análise GRADE provou que este SR era de qualidade muito baixa. Os dados designaram que o tratamento com risperidona não causa efeitos adversos substanciais ($p > 0,05$, $< 5\%$) de bradicardia e taquicardia (Tabela 4).

Prolongamento do QTC

Dois SRs (Neumeier et al, 2021; Takeuchi et al, 2015) consideraram o prolongamento do QTC. A análise GRADE especificou que ambas as publicações eram de baixa qualidade. Os resultados apresentaram que o tratamento com risperidona não causa um efeito significativo no prolongamento do QTC ($p>0,05$, $<5\%$) (Tabela 4).

Pressão arterial sistólica e diastólica

Detectamos que dois SRs (Nguyen et al, 2022; Rognoni et al, 2021) avaliaram a pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes submetidos a tratamento farmacológico com risperidona. A análise GRADE destacou que ambos os SRs eram de qualidade muito baixa. Os dados mostraram que o tratamento com risperidona não causa influência significativa ($p>0,05$, $<5\%$) na pressão arterial sistólica e diastólica (Tabela 4).

Eventos cerebrovasculares

Um SR (Yunusa et al, 2021) considerou eventos cerebrovasculares do tratamento com risperidona. Testemunhamos por meio do GRADE que este SR era de qualidade muito baixa. Os dados especificaram que o tratamento com risperidona não causa impacto significativo ($p>0,05$, $<5\%$) nos eventos cerebrovasculares (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Lideramos uma Visão Geral de SRs para esclarecer os prováveis riscos cardiovasculares de uma intervenção com risperidona. Como descobertas importantes, transmitimos que:

- 1) Os SRs não encontraram efeito significativo da risperidona na frequência cardíaca, pressão arterial, prolongamento do intervalo QTC e outros eventos cerebrovasculares;
- 2) Nenhum dos SRs seguiu inteiramente a lista de verificação PRISMA;
- 3) A qualidade metodológica por meio do AMSTAR 2 especificou que os SRs apresentaram qualidade baixa e muito baixa e, finalmente;
- 4) A qualidade da evidência por meio da análise GRADE apontou para qualidade baixa e muito baixa.

O mecanismo de ação da risperidona é baseado na ritanserina, que é seu precursor e bloqueador do receptor de serotonina 5-HT_{2A}. A risperidona tem efeitos adicionais nos receptores de dopamina, pois bloqueia os receptores D₁ e D₂ (Moeller et al, 2007). Esta farmacoterapia bloqueia áreas no sistema nervoso central, juntamente com a porção límbica do córtex pré-frontal e a via tuberoinfundibular. Além disso, a risperidona tem ação nos receptores

de histamina H1 e receptores adrenérgicos (Hardman et al, 1996; Hecht et al, 2012). Estudos anteriores enfatizaram evidências sobre sua eficácia na esquizofrenia, episódios maníacos agudos bipolares I ou mistos como monoterapia (em adultos e crianças com 10 anos ou mais) e transtornos do espectro autista (Van Os 2009; Montezinho et al, 2006). Nesta situação, os prováveis efeitos adversos cardiovasculares deste medicamento merecem atenção distinta.

Nossa visão geral detectou que a intervenção de dose variando de 0,25 a 50 mg persistiu entre três semanas a dois anos em pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, demência, Alzheimer e psicose, e não desencadeou efeitos adversos cardiovasculares. A grande disparidade de dosagem entre os SRs nos apoia a apreciar uma dosagem máxima segura de risperidona para o sistema cardiovascular. O SR conduzido por Nguyen et al (Nguyen et al, 2022) declarou que a risperidona a 50 mg não causou impacto significativo na pressão arterial sistólica e diastólica. Seus resultados defendem que 50 mg de risperidona é benigno para os problemas acima mencionados.

Além da pressão arterial sistólica e diastólica, os outros SRs avaliaram eventos de bradicardia e taquicardia (Huhn et al, 2022), prolongamento do intervalo QTC (Neumeier et al, 2021; Takeuchi et al, 2015) e eventos cerebrovasculares adversos (Yunusa et al, 2021). Huhn et al (Huhn et al, 2022) não localizaram efeitos substanciais da risperidona na taquicardia ((efeito relativo: 1,35 (0,87, 2,1)), Rognoni et al (Rognoni et al, 2021) detectaram ausência significativa de efeitos adversos da risperidona na pressão arterial sistólica ((efeito absoluto: 1,07 (1,12, 3,26)) e diastólica (efeito absoluto: 1,35 (1,48, 4,18)), Neumeier et al (Neumeier et al, 2021) não relataram efeitos importantes da risperidona no prolongamento do intervalo QTC (efeito relativo: 1,02 (0,94, 1,1)) e Takeuchi et al (Takeuchi et al, 2015) não reconheceram um impacto da risperidona no prolongamento do intervalo QTC (efeito absoluto: 9,39 (4,09, 14,69)). Em conjunto, isso nos levou a deduzir que a risperidona não causa risco clínico significativo para esses problemas cardiovasculares.

Por outro lado, há informações contraditórias sobre a ocorrência de disfunção cardiovascular como um risco. Um estudo retrospectivo de caso-controle aninhado revelou resultados inconsistentes (Peng et al, 2023). O estudo citado coletou dados da 'Shandong Multi-Center Healthcare Big Data Platform (SMCHBDP) (Província de Shandong, China) entre 2012 e 2020. Os autores examinaram uma grande coorte de 2.493 pacientes com esquizofrenia e doenças cardiovasculares e os coordenaram com 7.478 controles. Foi relatado um risco aumentado de doença cerebrovascular (1,71, IC de 95% 1,14 a 2,54) e doença cardíaca isquêmica (2,61, IC de 95% 1,68 a 4,05) para risperidona. No entanto, embora os resultados tenham sido obtidos a partir de um grande tamanho de amostra e seu esquema tenha ajustado

os dados para fatores de confusão, o desenho do estudo conduzido por Peng et al (Peng et al, 2023) destaca questões que precisam ser abordadas. A causa e o efeito não puderam ser concluídos com base neste desenho de estudo observacional, os pesquisadores não alcançaram intervenção cega, a adesão ao tratamento não foi impecável e não tinham certeza se o uso do medicamento foi registrado inteiramente, o que pode ter julgado mal o risco cardiovascular da risperidona.

Apesar dos resultados otimistas apresentados em nossa Visão Geral, mostrando que a risperidona é segura em relação aos riscos cardiovasculares, notamos restrições sobre a avaliação da qualidade do relato por meio da declaração PRISMA. A pontuação total estendeu-se de 12 (Nguyen et al, 2022) para 21,5 (Rognoni et al, 2021) em um total de 27 itens. Além disso, estatísticas rudimentares foram ignoradas, como avaliações de risco de viés e certeza da evidência. A transparência dos SRs foi outra questão preocupante, uma vez que apenas um SR (Huhn et al, 2022) explicou o protocolo de registro, enquanto os cinco SRs restantes (Takeuchi et al 2015; Neumeier et al 2021; Rognoni et al 2021; Yunusa et al 2021; Nguyen et al 2022) não explicaram isso. Isso tem um impacto potencial na seleção do resultado do relatório (Sterne et al, 2019).

A análise da qualidade processual reconheceu outros itens de preocupação nos SRs selecionados. Os principais itens que afetaram a qualidade metodológica dos SRs foram aqueles semelhantes ao uso do risco de viés em ensaios primários ao interpretar os resultados dos SRs, explicação para a heterogeneidade relatada nos resultados dos SRs e falta de uma análise precisa do viés de publicação.

Uma restrição adicional em nossa visão geral foi o uso de diversos antipsicóticos em todos os SRs selecionados (Huhn et al, 2022; Neumeier et al, 2021; Nguyen et al, 2022; Rognoni et al 2021; Takeuchi et al 2015; Yunusa et al 2021), por exemplo haloperidol, olanzapina, lurasidona, loxapina, ziprasidona, quetiapina e paliperidona. Além disso, tendo em mente que incluímos apenas ensaios clínicos randomizados, um grupo de estudos primários nos SRs satisfaz nossos critérios de elegibilidade previstos. Então, contamos dados de estudos primários que concluíram nossos critérios de inclusão na visão geral e buscamos os arquivos suplementares para identificar os efeitos específicos da risperidona, calcular o efeito relativo e absoluto, tamanho da amostra e avaliar o risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e qualidade da evidência da análise GRADE.

Nossa Visão Geral de SRs fornece dados relevantes para a prática clínica, pois a risperidona é um medicamento bem reconhecido prescrito para condições neuropsiquiátricas (Van Os 2009; Montezinho et al, 2006). Nosso estudo é muito recente e uma ampla revisão de

revisões (Pollock et al. 2023) em alto nível com um rico agregado de informações trazendo evidências de que a intervenção de 0,25-50 mg de risperidona por três semanas a dois anos não oferece riscos cardiovasculares em pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, demência, Alzheimer e psicose. A explicação atual dos SRs envolvidos fornece um guia para médicos, no entanto, pedimos o escrutínio de outros SRs que sigam completamente a declaração PRISMA (Página et al., 2021a; Página et al., 2021b), com concentração na avaliação de risco de viés e na certeza da análise de evidências para medir a robustez em relação à segurança cardiovascular da risperidona.

Em conclusão, as evidências atuais não relataram efeitos adversos cardiovasculares substanciais sobre o tratamento com risperidona, apoiando sua segurança cardiovascular. No entanto, a qualidade metodológica baixa a muito baixa das evidências destacam a necessidade de evidências mais fortes e robustas com base em pesquisas científicas adicionais.

FINANCIAMENTO

O Dr. Vitor E. Valenti recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, entidade vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações do Brasil (Processo número 302574/2021-2).

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados estarão disponíveis mediante solicitação.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, MS et al. Administração de medicamentos do nariz ao cérebro: uma atualização sobre os desafios clínicos e o progresso em direção à aprovação de medicamentos anti-Alzheimer. *Jornal de Liberação Controlada: Oficial Jornal de o Sociedade de Liberação Controlada*, v. 281, p. 139–177, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772289/>. Acesso em: 03 jul. 2024.

ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER. Fatos e números sobre a doença de Alzheimer em 2024. *Alzheimer & Demência*, v. 20, n. 5, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11095490/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ATKINS, D. et al. Classificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. *BMJ*, v. 7454, pág. 1490, 2004. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205295/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

BALSHEM, H. et al. Diretrizes GRADE: 3. Avaliar a qualidade de evidência. *Jornal de Epidemiologia Clínica*, v. 64, p. 401–406, 2011. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

BHAT, AA et al. Neurofarmacológico efeito de risperidona: da química à medicina. *Químico-Biológico* 369, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279722005014?via%3Dihub#section-cited-by>. Acesso em: 10 jul. 2024.

FERRARI, AJ et al. Carga global, regional e nacional de 12 transtornos mentais em 204 países e territórios, 1990-2019: uma análise sistemática para o Estudo da Carga Global de Doenças de 2019. *The Lancet Psychiatry*, v. 137–150, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026139/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HARDMAN, JG et al. *O Farmacológico Base de Terapêutica*. McGraw Hill, 1996. p. 1347.

HECHT, EM; LANDY. Terapia complementar com antagonista do receptor alfa-2 no tratamento da esquizofrenia: uma meta-análise. *Esquizofrenia Pesquisa*, v. 134, pág. 202–206, 2012. DOI: 10.1016/j.schres.2011.11.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169246/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HUHN, M.; ARNDT, T.; SCHNEIDER-THOMA, J.; LEUCHT, S. Efeitos dos antipsicóticos na frequência cardíaca no tratamento da esquizofrenia: uma revisão sistemática e meta-análise. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, v. 12, 2022. DOI: 10.1177/20451253221097261. Publicado em 24 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9237927/#:~:text=Conclusion%3A,monitored%20closely%20during%20antipsychotic%20treatment>. Acesso em: 10 jul. 2024.

LUNNY, C. et al. Em direção a um mapa de evidências abrangente da visão geral dos métodos de revisão sistemática: artigo 1 - propósito, elegibilidade, busca e extração de dados. *Revisões Sistemáticas*, v. 6, p. 231, 2017. DOI: 10.1186/s13643-017-0617-1. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0617-1>. Acesso em: 02 jul. 2024.

LUNNY, C. et al. Em direção a uma abrangente evidência mapa de visão geral de métodos de revisão sistemática: artigo 2- risco de avaliação de viés; síntese, apresentação e resumo de descobertas; e avaliação de certeza e de evidência. *Revisões Sistemáticas*, v. 7, p. 159, 2018. DOI: 10.1186/s13643-018-0784-8. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0784-8#citeas>. Acesso em: 02 jul. 2024.

MONTEZINHO, LP; e outros. A interação entre os receptores dopaminérgicos do tipo D2 e beta-adrenérgicos no córtex pré-frontal é alterada por agentes estabilizadores do humor. *Jornal de Neuroquímica*, v. 96, pág. 1336-1348, 2006. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03654.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478526/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

NEUMEIER, M. S. et al. Examinando a variabilidade dos efeitos colaterais do tratamento antipsicótico em transtornos do espectro da esquizofrenia: uma meta-análise de variância. *Schizophrenia Bulletin*, v. 47, n. 6, p. 1601-1610, 2021. DOI: 10.1093/schbul/sbab078. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374418/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

NGUYEN, T.; McDONALD, C.; HALLAHAN, B. Associação entre síndrome metabólica e antipsicóticos injetáveis de ação prolongada: uma revisão sistemática. *European Journal of Psychiatry*, v. 36, n. 3, p. 163-175, jul. 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-210108>. Acesso em: 10 jul. 2024.

PÁGINA, MJ. et al. Declaração PRISMA 2020: Uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *BMJ [Internet]*, 29 mar. 2021a [citado em 05 out. 2022]; 372. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 12 jul. 2024.

PÁGINA, MJ. Et al. Declaração PRISMA 2020: Uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Jornal de Epidemiologia Clínica*, v. 134, p. 178-189, 2021b. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789819/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

POLLOCK, M.; FERNANDES, RM; BECKER, LA; PIEPER, D.; HARTLING, L. Capítulo V: visões gerais de revisões. In: HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PÁGINA, MJ; WELCH, VA (eds.). *Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.4* (atualizado em agosto de 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 02 jul. 2024.

ROGNONI, C.; BERTOLANI, A.; JOMMI, C. Medicamentos antipsicóticos de segunda geração para pacientes com esquizofrenia: revisão sistemática da literatura e meta-análise de efeitos colaterais metabólicos e cardiovasculares. *Clinical Drug Investigation*, v. 41, n. 4, p. 303-319, 2021. DOI: 10.1007/s40261-021-01000-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686614/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

RON, A. G. et al. O impacto do tratamento com metilfenidato nas propriedades funcionais e estruturais do ventrículo esquerdo: um estudo prospectivo de médio prazo. *Anais de Pediatria*, 2022. v.96, ed. 1. 43-50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320305373?via%3Dihub>. Acesso em: 28 out. 2024.

SEPÚLVEDA-LIZCANO, L. et al. Efeitos adversos metabólicos da terapia medicamentosa psicotrópica: uma revisão sistemática. *Europeu Jornal de Investigação em Saúde, Psicologia e Educação*, v. 13, n. 8, pág. 1505-1520, 12 atrás. 2023. DOI: 10.3390/ejihpe13080110. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37623307/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

SHEA, BJ. Et al. AMSTAR 2: uma ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados ou não randomizados de intervenções de saúde, ou ambos. *BMJ*, v. j4008, 2017. DOI: 10.1136/ bmj.j 4008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

STERNE, JAC; et al. RoB 2: uma ferramenta revisada para avaliar o risco de viés em ensaios randomizados. *BMJ*, v. l4898, 28 atrás. 2019. DOI: 10.1136/ bmj.l 4898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

TAKEUCHI, H.; SUZUKI, T.; REMINGTON, G.; UCHIDA, H. Polifarmácia antipsicótica e intervalo QT corrigido: uma revisão sistemática. [correção publicada em *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 60, n. 10, p. 426, 2015]. *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 60, n. 5, p. 215-222, 2015. DOI: 10.1177/070674371506000503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174525/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

VAN OS, J.; KAPUR, S. Esquizofrenia. *Lanceta*, v. 374, pág. 635-645, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700006/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Depressão e outros transtornos mentais comuns: saúde global estimativas. Genebra: OMS, 2017. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1> . Acesso em: 02 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Carga global de transtornos mentais e a necessidade de uma resposta abrangente e coordenada por parte saúde e setores sociais no nível do país. Relatório da OMS, 2011

YUNUSA, I.; RASHID, N.; ABLER, V.; RAJAGOPALAN, K. Eficácia comparativa, segurança, tolerabilidade e efetividade de antipsicóticos no tratamento da psicose relacionada à demência (DRP): uma revisão sistemática da literatura. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, v. 8, n. 4, p. 520-533, 2021. DOI: 10.14283/jpad.2021.48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585228/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

LEGENDAS DAS TABELAS

Tabela 1. Características básicas das revisões sistemáticas e meta-análises incluídas.

Tabela 2. Qualidade dos relatórios das revisões sistemáticas incluídas avaliadas usando a declaração PRISMA 2020.

Tabela 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

Tabela 4. Qualidade das evidências que medem os principais resultados classificados pelo sistema GRADE.

LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas em bancos de dados e registros apenas

Author/ Years	RCT (sample size)	Population	Intervention measures (dose and period)	Cardiovascular adverse effects
Huhn et al, 2022	17 (1,606 patients)	Schizophrenia Schizoaffective disorder	2 - 15 mg 8 - 30 weeks	Tachycardia
Neumeier et al, 2021	4 (510 patients)	Schizophrenia	2 - 8 mg 4 - 6 weeks	QTc prolongation
Nguyena et al, 2022	6 (895)	Bipolar disorder Schizophrenia Schizoaffective disorder	2 - 50 mg 13 weeks - 2 years	No significant effects
Rognoni et al, 2021	16 (1,853)	Schizophrenia	2 - 8 mg 3 weeks - 15 months	No significant effects
Takeuchi et al, 2015	3 (74)	Schizophrenia	2 - 6 mg 6 weeks	No significant effects
Yunusa et al, 2021	15 (7,011)	Dementia Alzheimer Psychosis	0.25 - 3 mg 4 - 36 weeks	Cerebrovascular events in 0.38%

TABELA 1

Article structure	PRISMA 2020 item	Full report (Number of articles, %)	Partial report (Number of articles, %)	Unreported (Number of articles, %)
Title	1. Title	6		
Abstract	2. Structural summary		6	
Introduction	3. Rationale	6		
	4. Objectives	6		
Methods	5. Eligibility criteria	5	1	
	6. Information sources	5	1	

	7. Search strategy	5	1	
	8. Selection process	4	2	
	9. Data collection process	3	3	
	10. Data items	1	5	
	11. Study risk of bias assessment	1	2	3
	12. Effect measures	3		3
	13. Synthesis methods	2	2	2
	14. Reporting bias assessment			6
	15. Certainty assessment	2		4
Results	16. Study selection	6		

	17. Study characteristics	6		
	18. Risk of bias in studies	3		3
	19. Results of individual studies	5		1
	20. Results of syntheses	3	2	1
	21. Reporting biases			6
	22. Certainty of evidence	2		4
Discussion	23. Discussion	2	4	
Other information	24. Registration and protocol	1		5
	25. Support	6		
	26. Competing interest	6		
	27. Availability of data, code and other materials	1	2	1

TABELA 2

Reviews (year)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Overall Confidence
Huhn et al., 2022	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	PY	PY	Y	Y	N	N	N	N	Y	Low
Neumeier et al 2021	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Critically low
Nguyena et al 2022	N	N	N	PY	N	Y	Y	PY	N	Y	NM	NM	N	N	NM	Y	Critically low
Rognoni et al 2021	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	PY	PY	Y	Y	N	N	N	N	Y	Low
Takeuchi et al 2015	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	N	Y	NM	NM	N	N	NM	Y	Critically low
Yunusa et al 2021	Y	PY	Y	PY	Y	Y	Y	PY	PY	Y	NM	NM	Y	N	NM	Y	Low

Legend: Y: Yes; PY: Partially Yes; N: No; NM: No meta-analysis conducted.

TABELA 3

Reviews (year)	Outcome	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Relative effect (95% CI)	Absolute effect (95% CI)	p value	Evidence quality
Huhn et al., 2022	Bradycardia events	Very serious	*	Very serious	*	*	-	*	Very low
	Tachycardia events	Very serious	Not serious	Very serious	Not serious	1.35 (0.87, 2.1)	-	>0.05	Very low
Neumeier et al 2021	QTC prolongation events	Serious	Not serious	Serious	Not serious	1.02 (0.94, 1.1)	-	>0.05	Low
Nguyena et al 2022	Systolic blood pressure	Very serious	**	Very serious	**	-	**	>0.05	Very low
	Diastolic blood pressure	Very serious	**	Very serious	**	-	**	>0.05	Very low
Rognoni et al 2021	Systolic blood pressure	Very serious	Not serious	Very serious	Not serious	-	1.07 (1.12, 3.26)	>0.05	Very low
	Diastolic blood pressure	Very serious	Serious	Very serious	Not serious	-	1.35 (1.48, 4.18)	>0.05	Very low
Takeuchi et al 2015	QTC prolongation (ms)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	-	9.39 (4.09, 14.69)	>0.05	Low
Yunusa et al 2021	Cerebrovascular adverse events	Very serious	*	Very serious	*	*	-	*	Very low

Legend: *: Not possible to conduct meta-analysis of primary studies because only one primary study evaluated this outcome; **: Raw data not provided for meta-analysis of primary studies.

TABELA 4

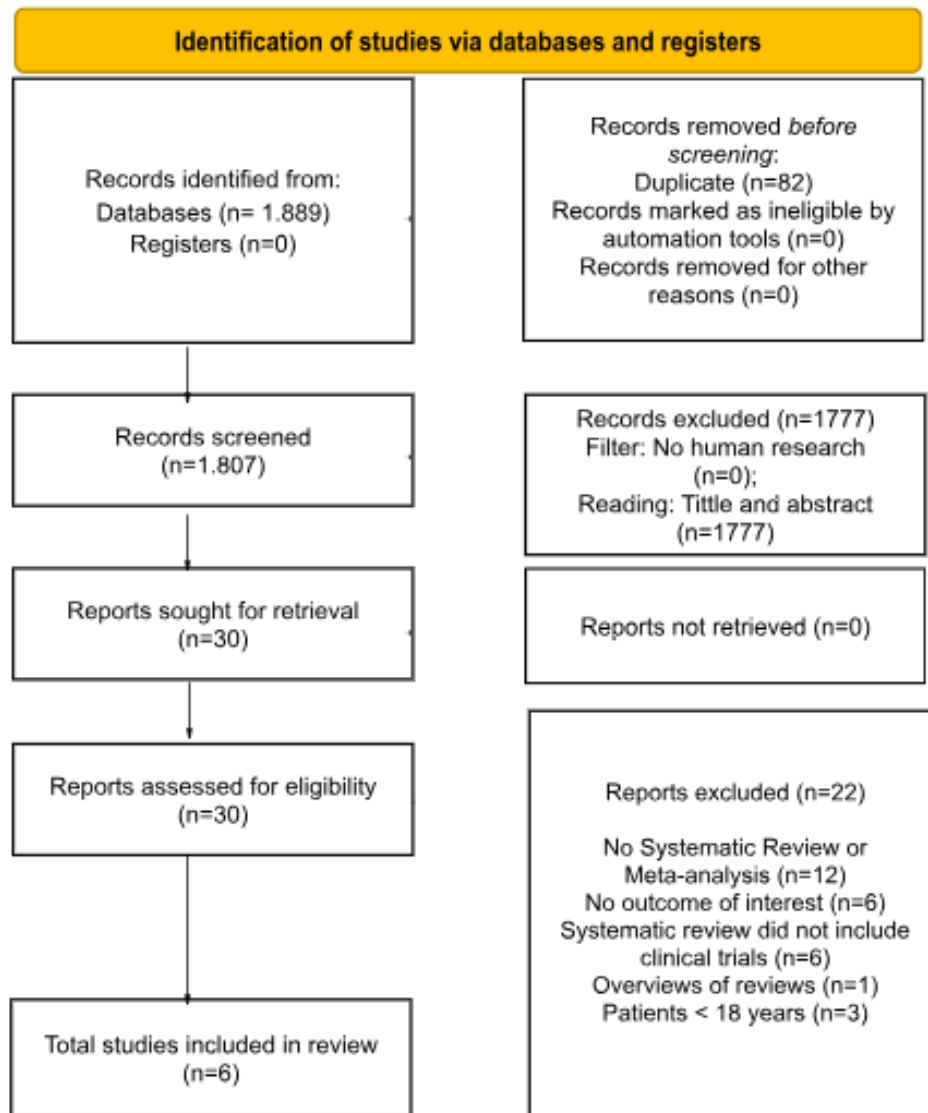


FIGURA 1

Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que o metilfenidato não exerce um impacto significativo sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso em pacientes diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). No entanto, é importante ressaltar que a certeza das evidências disponíveis é extremamente baixa, e o risco de viés é elevado. Dessa forma, recomendamos a realização de novos estudos, preferencialmente com um design de placebo duplo-cego, que possam oferecer uma base científica e estatística mais robusta.

Adicionalmente, no que se refere ao uso da risperidona, as evidências atuais não apontam para a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares significativos associados ao seu tratamento, o que sugere uma segurança cardiovascular razoável. Entretanto, a qualidade metodológica das evidências é classificada como baixa a muito baixa, o que sublinha a urgência de pesquisas adicionais que proporcionem dados mais sólidos e confiáveis.

Em suma, tanto para o metilfenidato quanto para a risperidona, a falta de robustez nas evidências disponíveis evidencia a necessidade premente de investigações mais rigorosas e sistemáticas, a fim de fortalecer as conclusões sobre a segurança e a eficácia desses tratamentos em contextos clínicos.

Este trabalho forneceu uma análise detalhada dos efeitos do metilfenidato sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em paciente com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o risco cardiovascular em pacientes em uso de risperidona. Com base em uma revisão sistemática e meta-análise, foi possível observar que o metilfenidato, embora amplamente utilizado no tratamento do TDAH, não apresentou impacto significativo na VFC em repouso, sugerindo um perfil cardiovascular relativamente seguro nesse contexto específico. Por outro lado, a risperidona, utilizada principalmente para sintomas associados a transtornos neuropsiquiátricos graves, evidenciou uma correlação com efeitos metabólicos e cardiovasculares adversos, especialmente em tratamentos prolongados, destacando a necessidade de um monitoramento rigoroso e contínuo desses pacientes.

Os resultados desta pesquisa destacam a importância de se considerar o perfil individual de cada paciente, com atenção especial aos fatores de risco cardiovascular pré-existentes, ao definir e conduzir tratamentos com psicoestimulantes e antipsicóticos. A abordagem baseada na VFC, aqui avaliada, apresenta-se como uma ferramenta útil e não invasiva para monitorar a função autonômica e prever riscos cardiovasculares, proporcionando subsídios adicionais para uma prática clínica mais segura e informada.

Essas descobertas contribuem para a literatura ao reforçar a necessidade de ensaios futuros, idealmente estudos clínicos randomizados com amostras mais amplas e delineamentos rigorosos, que aprofundem a compreensão dos efeitos cardiovasculares a longo prazo dos tratamentos farmacológicos para o TDAH e outros transtornos neuropsiquiátricos. Espera-se que este estudo auxilie na formulação de diretrizes clínicas que garantam tanto a segurança quanto a eficácia terapêutica desses medicamentos, promovendo melhores resultados de saúde e qualidade de vida para os pacientes.

AGUILAR, NC, et al. Metilfenidato a droga do século: o uso irracional e suas consequências nas alterações intelectuais. *Revista Saúde dos Vales*, v. 1, 2024. DOI: 10.61164/rsv.v6i1.2599. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/rsv/article/view/2599>. Acesso em: 19 jul. 2024.

FANG, SC; WU, YL; TSAI, PS Variabilidade da frequência cardíaca e risco de morte por todas as causas e eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular: uma meta-análise de coorte estudos [publicados correção aparece em *Biol Res Nurs*. 2020 julho;22(3):423-425. doi: 10.1177/1099800420909152]. *Biológico Pesquisa para Enfermagem*, v. 22, n. 1, pág. 45-56, 2020. DOI: 10.1177/1099800419877442. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558032/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PÁGINA, MJ; WELCH, VA. Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.4 (atualizado em agosto de 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 02 jul. 2024.

JARCZOK, MN; WEIMER, K.; BRAUN, C.; WILLIAMS, DP; THAYER, JF; GÜNDEL, HO; BALINT, EM. Variabilidade da frequência cardíaca na previsão de mortalidade: uma revisão sistemática e metanálise de saudável e paciente populações. *Neurociências e Revisões Biocomportamentais*, v. 104907, 2022. ISSN 0149-7634. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422003967>. Acesso em: 02 jul. 2024.

PÁGINA, MJ. et al. Declaração PRISMA 2020: Uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *BMJ [Internet]*, 29 mar. 2021a [citado em 05 out. 2022]; 372. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 12 jul. 2024.

PENG, P.; LI, J.; CHEN, Y.; e outros. Associações entre antipsicóticos e o risco de doenças cardiovasculares incidentes em indivíduos com esquizofrenia: um estudo de caso-controle aninhado. *BMJ Saúde Mental*, v. e300501, 2023. Disponível em: <https://mentalhealth.bmj.com/content/26/1/e300501.citation-tools>. Acesso em: 02 jul. 2024.

RAMESH, A.; NAYAK, T.; BEESTRUM, M.; QUER, G.; PANDIT, JÁ. Variabilidade da frequência cardíaca em transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática. *Neuropsiquiátrica Doença e Tratamento*, v. 19, pág. 2217-2239, 2023. DOI: 10.2147/NDT.S429592. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10596135/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

SEPÚLVEDA-LIZCANO, L.; ARENAS-VILLAMIZAR, VV; JAIMES-DUARTE, EB; e outros. Efeitos adversos metabólicos da terapia medicamentosa psicotrópica: uma revisão sistemática. *Europeu Jornal de Investigação em Saúde, Psicologia e Educação*, v. 13, n. 8, pág. 1505-1520, 2023. DOI: 10.3390/ejihpe13080110. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37623307/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

TORRES-ACOSTA, N.; e outros. Efeitos cardiovasculares das terapias para TDAH: tópico da semana da revisão do JACC. *Jornal de o Colégio Americano de Cardiologia*, v. 76, pág. 858-866, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720357417?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jul. 2024.

VERGHESE, J.; ABDIJADID, S. Metilfenidato. StatPearls, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494058/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

WHELTON, PK; e outros. Diretriz 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA /ASH/ASPC/NMA/PCNA para a prevenção, detecção, avaliação e tratamento de níveis elevados de sangue pressão em adultos. Jornal de o Colégio Americano de Cardiologia, v. 71, n. 19, pág. e127-e248, 2018. Disponível em: <https://www.aajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000066>. Acesso em: 12 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Carga global de transtornos mentais e a necessidade de uma resposta abrangente e coordenada por parte saúde e setores sociais no nível do país. Relatório da OMS, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Saúde mental: Fortalecimento nossa resposta. Fato da OMS Folha, n. 78, 2017.

YUNUSA, I.; EL HELOU, ML. O uso de risperidona em sintomas comportamentais e psicológicos de demência: uma revisão de farmacologia, evidências clínicas, aprovações regulatórias e uso off-label Fronteiras em Farmacologia, v. 11, p. 596, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00596. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256877/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

ZHANG, L.; LI, L.; ANDELL, P.; e outros. Medicamentos para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e risco de longo prazo de doenças cardiovasculares. JAMA Psiquiatria, v. 2, pág. 178-187, 2024.