



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 15/2015

Eficácia, efetividade e segurança do metilfenidato no tratamento de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

**Efficacy, effectiveness and safety of methylphenidate
in the treatment of children with
Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

**Eficacia, efectividad y seguridad de metilfenidato
en el tratamiento de niños con
Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad**

**Belo Horizonte
2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



**EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DO METILFENIDATO NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Kátia Rodrigues Silva

Programa de Pós Graduação em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica – FAFAR/UFMG

Laís Lessa Pantuzza

Programa de Pós Graduação em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica – FAFAR/UFMG

Revisão Técnica:

Farm. MSc. Lívia Lovato Pires de Lemos

Prof. Dr. Helian Nunes

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da tecnologia.

Tecnologia: Metilfenidato

Indicação: Tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Caracterização das tecnologias: O metilfenidato é um estimulante do Sistema Nervoso Central. O mecanismo de ação desse fármaco ainda não está completamente elucidado, mas presume-se que ele bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico. Os mecanismos pelos quais esse fármaco reduz os sintomas do TDAH também não estão completamente esclarecidos.

Pergunta: A intervenção Metilfenidato é segura, eficaz e custo-efetiva no tratamento de crianças de 6 a 12 anos de idade com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS e *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem o uso de metilfenidato no tratamento do TDAH, e estudos econômicos que avaliassem o custo-efetividade do medicamento. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências internacionais, na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde (REBRATS), na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS). A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionados dezenove estudos, sendo seis RS e seis ECR de eficácia e segurança, e sete estudos econômicos. Os desfechos clínicos considerados para a avaliação da eficácia e da segurança do metilfenidato foram: (i) desempenho/comportamento escolar (quatro estudos); (ii) sintomas principais do TDAH - desatenção, impulsividade e hiperatividade (seis estudos); (iii) cognição (dois estudos), (iv) comportamento social (um estudo) e (v) eventos adversos (seis estudos). O metilfenidato foi considerado eficaz na melhoria do desempenho/comportamento escolar quando comparado ao placebo (três estudos) e ineficaz quando comparados o pré (antes) e o pós-tratamento com o medicamento (um estudo). Em relação à melhoria dos sintomas principais do TDAH, o metilfenidato foi considerado eficaz quando comparado ao pré-tratamento (dois estudos), ao placebo (um estudo) e às diferentes formulações do medicamento (um estudo). O metilfenidato teve uma eficácia comparável à atomoxetina (um estudo), mas ligeiramente inferior à anfetamina (um estudo) na melhoria dos sintomas principais do transtorno. No desfecho clínico "cognição", o metilfenidato se mostrou eficaz quando comparado ao placebo (um estudo), mas não obteve um resultado significativo em um estudo que comparou esse medicamento com a atomoxetina. Quanto ao comportamento social, o metilfenidato foi eficaz na promoção de melhorias nesse desfecho clínico quando comparado ao placebo (um estudo). Os eventos adversos encontrados nos estudos incluídos foram semelhantes aqueles já conhecidos com o uso do metilfenidato, sendo os mais comuns a insônia e a diminuição do apetite. A qualidade dos estudos incluídos variou de baixa a muito baixa, sendo que a maior parte deles apresentou algum tipo de limitação importante. Todos os estudos econômicos foram conduzidos em outros países e o metilfenidato foi custo-efetivo na maioria deles. Foram incluídas duas ATS de agências internacionais e uma ATS nacional. O medicamento foi recomendado para o tratamento de crianças com TDAH em todas as ATS avaliadas.

Recomendações: Recomenda-se fracamente a favor do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças com idade de 6 a 12 anos. Apesar de os estudos de eficácia incluídos neste Parecer demonstrarem benefícios na utilização do metilfenidato no tratamento de crianças diagnosticadas com TDAH, para a maior parte dos desfechos analisados, as suas evidências foram de baixa qualidade, o que não permite concluir de forma robusta sobre a eficácia desse medicamento em crianças. Além disso, existem lacunas quanto à avaliação da segurança desse medicamento na faixa etária avaliada neste Parecer, visto que foram encontrados poucos estudos e que todos eles apresentaram baixa qualidade de evidência, dificultando uma definição sobre a segurança do metilfenidato em crianças. O metilfenidato é uma alternativa custo-efetiva para tratamento do TDAH em crianças, contudo, são necessários estudos econômicos no Brasil para determinar o custo-efetividade desse medicamento no país.

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Weak in favor of the technology.

Technologies: methylphenidate.

Indication: Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Characterization of the technologies: Methylphenidate is a weak central nervous system stimulant. Its mechanism of action is not fully elucidated, but it is assumed that it blocks the reuptake of norepinephrine and dopamine in the presynaptic neuron. The mechanisms by which this drug reduces ADHD symptoms are not completely understood.

Question: Are methylphenidate safe, effective and cost-effective in the treatment of children 6-12 years of age for the treatment of ADHD?

Search and analysis of scientific evidence: We searched Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, LILACS and *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). We searched for systematic reviews (SR) of clinical trials and randomized clinical trials (RCT) that assessed the use of methylphenidate for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and economic studies that assessed the cost-effectiveness of methylphenidate. Health Technology Assessments (HTA) have been selected in international agencies and in Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS), National Technology Incorporation Committee on SUS (Conitec) and Institute of Technology Assessment in Health (IATS). Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system.

Summary of results of the selected studies: Nineteen studies were selected, six SR and six RCT of efficacy, and safety and seven economic studies. Clinical outcomes considered for evaluating the effectiveness and safety of methylphenidate were: (i) performance/school behavior (four studies); (ii) main symptoms of ADHD - inattention, impulsivity and hyperactivity (six studies); (iii) cognition (two studies), (iv) social behavior (one study) and (v) adverse events (six studies). Methylphenidate was effective in improving performance/school behavior compared to placebo (three studies) and ineffective when compared the pre (before) and posttreatment with the drug (one study). Methylphenidate was also effective in improving the core symptoms of ADHD when compared to pre-treatment (two studies), placebo (one study) and the different drug formulations (one study). Methylphenidate had a comparable efficacy to atomoxetine (one study), but slightly lower efficacy than amphetamine (one study) in improving the core symptoms of the disorder. Methylphenidate was effective in improving cognition when compared to placebo (one study), but did not had significant results in a study comparing this drug with atomoxetine. Methylphenidate was effective in promoting improvements in social behavior when compared to placebo (one study). Adverse events found in the included studies were similar to those already known with the use of methylphenidate and the most common was insomnia and decreased appetite. The quality of the included studies ranged from low to very low and most of them had some kind of important limitation. All economic studies have been conducted in other countries and methylphenidate was cost-effective in most of them. Two HTA from international agencies and one national HTA were included. The drug was recommended for the treatment of children with ADHD in all evaluated HTA.

Recommendations: We weakly recommended the use of methylphenidate for the treatment of ADHD in children aged 6 to 12 years. Although the studies of efficacy included in this study demonstrated benefits of using methylphenidate in the treatment of children diagnosed with ADHD, for most of the outcomes analyzed, their evidence was of low quality, which does not allow conclusions on the effectiveness of this drug in children. Moreover, there are gaps in the assessment of the safety of methylphenidate in the age range evaluated, since it was found few studies and they all showed low quality of evidence, which does not allow conclusions on the effectiveness of this drug in children. The methylphenidate is a cost-effective alternative for the treatment of ADHD in children, however, it is needed economic studies in Brazil to determine the cost-effectiveness of this drug in the country.

RESUMEN EJECUTIVO

La intensidad de recomendaciones: Débil en favor de la tecnología.

Tecnologías: Metilfenidato

Indicación: Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Caracterización de la tecnología: El metilfenidato es un estimulante débil del sistema nervioso central. El mecanismo de acción de este fármaco no es totalmente dilucidado, pero se supone que bloquea la recaptación de norepinefrina y dopamina en la neurona presináptica. Los mecanismos por el cual este fármaco reduce los síntomas de TDAH son también no totalmente entendidos.

Pregunta: ¿El metilfenidato es eficaz, seguro y coste-efectivo para el tratamiento de niños de 6-12 años de edad con trastorno por déficit de atención con hiperactividad?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Una búsqueda se realizó en las bases de datos Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS y en *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para evaluar el uso de metilfenidato en el tratamiento de ADHD. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Rede Brasileira de Avaliações de Tecnologias de Saúde (REBRATS), de la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) y de la Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS). La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Diecinueve estudios fueron seleccionados, siendo seis RS y seis ECA de eficacia y seguridad, y siete estudios económicos. Los resultados clínicos considerados para evaluar la eficacia y seguridad de lo metilfenidato fueron: (i) comportamiento/rendimiento en la escuela (cuatro estudios); (ii) principales síntomas de TDAH - falta de atención, impulsividad e hiperactividad (seis estudios); (iii) la cognición (dos estudios), (iv) comportamiento social (un estudio) y (v) eventos adversos (seis estudios). El metilfenidato fue eficaz para mejorar el comportamiento/ rendimiento en la escuela en comparación con el placebo (tres estudios) e ineficaz en comparación con el pre (antes) tratamiento con el fármaco (un estudio). El metilfenidato fue eficaz en la mejora de los síntomas principales del TDAH en comparación con el pre tratamiento (dos estudios), el placebo (un estudio) y diferentes formulaciones de lo fármaco (un estudio). La eficacia de lo metilfenidato fue comparable a de la atomoxetina (un estudio), pero ligeramente inferior a de la anfetamina (un estudio) en la mejora de los síntomas principales de la enfermedad. Metilfenidato fue efectivo en comparación con el placebo (un estudio) en la mejora de la cognición, pero los resultados no fueron significativos en un estudio que comparaba este fármaco con la atomoxetina. El metilfenidato fue efectivo en la promoción de mejoras en el comportamiento social en comparación con el placebo (un estudio). Los eventos adversos encontrados en los estudios fueron similares a los ya conocidos con el uso del metilfenidato y los más común fueron insomnio y disminución del apetito. La calidad de los estudios varió de bajo a muy bajo y la mayoría mostró algún tipo de limitación importante. Todos los estudios económicos se han realizado en otros países y metilfenidato fue costo-eficaz en la mayoría. Se incluyeron dos ETS de agencias internacionales y un ETS nacional. Se recomienda la medicina para el tratamiento de los niños con TDAH en todos ETS incluido.

Recomendaciones: Se recomienda débilmente a favor del metilfenidato para el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 12 años. A pesar de que los estudios de eficacia incluidos en el presente estudio demostrarem beneficios del uso de metilfenidato en el tratamiento de los niños diagnosticados con TDAH, para la mayoría de los resultados analizados, sus evidencias eran de baja calidad, lo que no permite la conclusión sobre la eficacia de esto medicamento en niños. Existen lagunas en la evaluación de la seguridad del metilfenidato el rango de edad evaluado en el presente estudio, ya que se encontró pocos estudios y todos ellos mostraron baja calidad de las pruebas, lo que dificulta una resolución sobre la seguridad de metilfenidato en niños. El metilfenidato es una alternativa costo-eficaz para el tratamiento del TDAH en niños, sin embargo, son necesarios estudios económicos en Brasil para determinar el costo-efectividad de la droga en el país.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	6
2.	PERGUNTA	7
3.	INTRODUÇÃO.....	8
3.1	Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	8
3.2	Descrição da tecnologia avaliada	16
3.2.1	Metilfenidato	16
3.3	Descrição das tecnologias alternativas	18
3.3.1	Anfetamina.....	18
3.3.2	Atomoxetina.....	19
3.3.3	Antidepressivos	20
3.3.3.1	Antidepressivos tricíclicos	21
3.3.3.2	Bupropiona.....	22
3.4	Análise de custos.....	24
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA	26
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	28
6.	AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	29
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	34
7.1	Descrição dos estudos.....	34
7.1.1	Revisão Sistemática	34
7.1.2	Ensaio Clínico	37
7.1.3	Estudos Econômicos	41
7.2	Resultados de eficácia, segurança e custo-efetividade.....	43
7.2.1	Revisão Sistemática	47
7.2.2	Ensaio Clínico	59
7.2.3	Estudos Econômicos	69
8.	Avaliações de Tecnologias de Saúde	77
9.	RECOMENDAÇÕES	79
	REFERÊNCIAS.....	82
	ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	88

1. CONTEXTO

Desde de 2015, o Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) tem observado demandas judiciais e debates no âmbito do Comitê Executivo de Saúde – MG do Conselho Nacional de Justiça, demandando a elaboração de um parecer técnico científico sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do metilfenidato para o tratamento de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento metilfenidato para o tratamento de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

Para sua elaboração, estabeleceu-se a pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
Intervenção	Metilfenidato
Comparação	Placebo, Metilfenidato, Anfetamina (dexanfetamina e lisdexanfetamina), Atomoxetina.
Parâmetros	Eficácia, segurança e custo-efetividade
Desfechos	Comportamento em sala de aula na execução de tarefas Comportamento em sala de aula/Desempenho escolar Sintomas principais do TDAH (Desatenção, impulsividade e hiperatividade) Cognição Comportamento Social Eventos adversos

Pergunta: A intervenção Metilfenidato é segura, eficaz e custo-efetiva no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O TDAH possui alta prevalência em crianças (ROHDE, 2000), constituindo-se como uma das desordens de comportamento mais comuns da infância (ROSKELL, 2014; SAKAKIHARA, 2013; APP, 2011). Estima-se que a prevalência mundial do transtorno esteja em torno de 5,29% das crianças e adolescentes com idade entre 6 a 18 anos (ROSKELL, 2014), sendo a prevalência entre meninos maior do que entre meninas (ROSKELL, 2014; CID-10, 1993) em uma proporção de 2:1 (DSM-5, 2014). No Brasil, a prevalência estimada de crianças e adolescentes com TDAH varia de 0,9% a 26,8%, havendo uma divergência quanto ao estabelecimento dessa prevalência no país (POLANCZYK, 2008). Além disso, a prevalência do diagnóstico da doença tem crescido rapidamente nos últimos anos (ACCARDO, 2001).

Essa desordem possui uma alta taxa de comorbidades (ROHDE, 2000), sendo que o perfil de comorbidades varia de acordo com o sexo (GASPAR, 2013). Nas meninas, as comorbidades mais comuns são depressão e transtornos de ansiedade e, entre os meninos, transtornos de personalidade antissocial e abuso de substâncias (GASPAR, 2013). A avaliação do perfil de comorbidades é importante para a implementação do tratamento farmacológico e para a abordagem psicossocial da doença (ROHDE, 2000).

O TDAH é um importante problema de saúde pública, devido à morbidade e às incapacidades associadas (WILENS, 2008), e possui grande impacto social, causado pelo alto custo de seu tratamento, pelos efeitos negativos para o indivíduo e a sua família, tais como prejuízos nas atividades acadêmicas - atraso no desenvolvimento e dificuldade de aprendizado –, a baixa autoestima da criança e o aumento do risco de desenvolvimento de outros transtornos emocionais, comportamentais e de bem-estar (ROHDE, 2000; ROSKELL, 2014; APP, 2011). Além disso, crianças com TDAH geralmente são impopulares, imprudentes e impulsivas, o que aumenta o risco de isolamentos (CID-10, 1993), acidentes, do hábito de fumar e de abuso de drogas, com consequente diminuição da qualidade de vida (ROSKELL, 2014).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5 (DSM-5, 2014), o TDAH é definido como um tipo de transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade. Indivíduos com esse transtorno possuem como principal característica a falta de persistência em atividades que demandam envolvimento cognitivo, a tendência de trocar de atividades sem terminar nenhuma delas (CID-10, 1993), aparência de não ouvir (DSM-5, 2014), além da atividade excessiva, desorganizada e mal controlada (CID-10, 1993), inconsistentes com a idade e o desenvolvimento (DSM-5, 2014). Esse transtorno crônico (GASPAR, 2013) se inicia na infância, geralmente nos primeiros cinco anos de vida (CID-10, 1993), acarretando prejuízos pessoais, sociais, acadêmicos ou profissionais (DSM-5, 2014). O TDAH pode permanecer por toda a vida dos indivíduos (ABDAa, 2015a; CID-10, 1993), apesar de muitos deles demonstrarem uma melhora gradual na atividade e na atenção (CID-10, 1993). A etiologia exata da doença ainda não é bem elucidada (ABOITIZ, 2005; CID-10, 1993), entretanto, estudos indicam que ela possui determinação multifatorial com componentes genéticos, biológicos, ambientais e sociais (GASPAR, 2013).

A nomenclatura do TDAH passou por diversas modificações nos últimos anos (RHODE, 2000). Na década de 40, era referido como lesão cerebral mínima. Posteriormente, nos anos 60, passou a ser chamado de disfunção cerebral mínima. Atualmente, a desordem é referida como Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade pelo DSM-V e Transtorno Hiperkinético pelo CID-10 (ROHDE, 2000; GASPAR, 2013).

3.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico do TDAH é baseado na avaliação comportamental (GASPAR, 2013), a partir da história médica, escolar, familiar, social, psiquiátrica e de desenvolvimento do paciente, realizadas por meio de entrevistas com os pais, a escola ou professores e com a própria criança (ROHDE, 2000). Atualmente, existem dois conjuntos de critérios diagnósticos para o TDAH: o DSM (que está em sua quinta versão) e a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID 10) (RAPS, 2015; BRIMBLE, 2009). Ambos apresentam grandes similaridades entre si (RHODE, 2000) e utilizam critérios operacionais para avaliar a presença do transtorno, de forma que o indivíduo poderá

ser diagnosticado com TDAH se apresentar um determinado número de características comportamentais, em ambientes variados e persistentes ao longo do tempo (BRIMBLE, 2009).

De acordo com as diretrizes diagnósticas do CID 10, as principais características do TDAH são: atenção comprometida e hiperatividade, sendo que as duas são necessárias ao diagnóstico do transtorno, devendo ser manifestadas em mais de um ambiente, tais como a casa e a escola do indivíduo. A desatenção é manifestada pela interrupção das tarefas antes de sua finalização, com mudança frequente entre as atividades. Já a hiperatividade, caracteriza-se pela inquietação excessiva, principalmente em atividades que requerem tranquilidade. Em algumas situações, a criança corre, pula ou se levanta quando deveria ficar sentada, ou adota uma inquietação excessiva em relação ao que é esperado pela situação. Tanto a desatenção quanto a hiperatividade devem ser excessivas em relação às crianças de mesma idade e Quociente de Inteligência (QI), devendo ter início anterior aos seis anos de idade e persistência ao longo do tempo (CID-10, 1993).

Segundo os critérios do DSM-5, para que haja o diagnóstico de TDAH, é necessária a presença de um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, em mais de um ambiente e com início anterior aos 12 anos de idade, que interferem no desenvolvimento do indivíduo. O DSM-5 caracteriza desatenção e desorganização como a incapacidade de permanecer em uma tarefa, a aparência de não ouvir e a perda de materiais. Já a hiperatividade-impulsividade se caracteriza por atividade excessiva, inquietação, incapacidade de permanecer sentado, intromissão em atividades de outros e incapacidade de aguardar. Tanto os sintomas de desatenção e desorganização quanto os sintomas de hiperatividade-impulsividade devem ser excessivos para a idade em níveis inconsistentes com a faixa etária ou o nível de desenvolvimento (DSM-5, 2014). O quadro 2 apresenta uma síntese dos critérios diagnósticos do DSM-5.

Quadro 2. Síntese dos critérios diagnósticos para o TDAH, segundo o DSM-5

Síntese dos critérios para o diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade	
A.	Padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e desenvolvimento:
	A1. Desatenção* Frequentemente:
	a) não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares ou outras atividades;
	b) tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;
	c) parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente;
	d) não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares;
	e) tem dificuldade para organizar tarefas e atividades;
	f) evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado;
	g) perde coisas necessárias para tarefas ou atividades;
	h) é facilmente distraído por estímulos externos;
	i) é esquecido em relação a atividades cotidianas.
	A2. Hiperatividade e impulsividade* Frequentemente:
	a) remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira;
	b) levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado;
	c) corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado;
	d) é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente;
	e) “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”
	f) fala demais;
	g) deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída;
	h) tem dificuldade para esperar a sua vez;
	B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.
	C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes.
	D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou que reduzem sua qualidade
	E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

* seis ou mais sintomas persistentes por mais de seis meses

Fonte: DSM-V

De acordo com o DSM-5, existem três subtipos diferentes do TDAH, sendo: (i) apresentação predominantemente desatenta, que deve preencher o critério A1 e não preencher o critério A2; (ii) apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva, que deve preencher o critério A2 e não preencher o critério A1; (iii) apresentação combinada, que deve preencher tanto o critério A1 quanto o critério A2 (Quadro 2). Além disso, o transtorno pode estar em remissão parcial e ser classificado em diferentes graus: leve, moderado ou grave (DSM-5, 2014). Entre os três subtipos do transtorno, o combinado é o mais frequente e apresenta maior prejuízo no funcionamento global do indivíduo (ROHDE, 2000). Entretanto, o TDAH com

predomínio de desatenção é mais frequente no sexo feminino (ABOITIZ, 2005; ROHDE, 2000) e apresenta maior prejuízo acadêmico juntamente com o tipo combinado (ROHDE, 2000). O TDAH com predomínio de hiperatividade/impulsividade é mais comum no sexo masculino (ABOITIZ, 2005; ROHDE, 2000) e apresenta maiores taxas de rejeição e isolamento social (ROHDE, 2000). Geralmente, os sintomas do TDAH se modificam durante o tempo e pode ocorrer migração de predominância dos sintomas entre a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade ao longo da vida do paciente (GASPAR, 2013).

Outros aspectos associados ao transtorno, tais como a desinibição em relacionamentos sociais, imprudência, atrasos leves no desenvolvimento linguístico, motor ou social, baixa tolerância à frustração, irritabilidade e labilidade de humor, apesar de não necessários e insuficientes, podem auxiliar ou apoiar o diagnóstico do TDAH (CID-10, 1993; DSM-5, 2014). É importante lembrar que a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade podem estar associadas a outros transtornos e, portanto, é essencial realizar o diagnóstico diferencial. Além disso, esses sintomas podem ser decorrentes de problemas das relações interpessoais ou de sistemas educacionais inadequados e, por isso, é importante contextualizá-los com a vida social da criança (ROHDE, 2000).

As escalas de avaliação aplicadas aos pais, professores e/ou crianças, como a escala de avaliação de Conners (*Conners Rating Scale*), podem auxiliar na definição do diagnóstico do TDAH. Entretanto, essas escalas não devem ser utilizadas como o recurso único para a obtenção do diagnóstico (NICE/NHS, 2008).

3.1.2 Tratamento

O tratamento do TDAH é diversificado (ROSKELL, 2014), geralmente composto por abordagens múltiplas, envolvendo treinamentos e orientações aos pais e professores (ABDA, 2015b), além de intervenções psicossociais e farmacológicas (ROHDE, 2000, ROSKELL, 2014).

A abordagem psicossocial é comumente composta por medidas educacionais, a partir do fornecimento à família de informações claras sobre o transtorno (ROHDE, 2000);

por um programa de treinamento aos pais (RHODE, 2000; KLEIN, 2013, ROSKELL, 2014) para que eles aprendam a lidar com os sintomas do TDAH; por intervenções no ambiente escolar (RHODE, 2000; KLEIN, 2013; ABDA, 2015b; APP, 2015), a fim de melhorar o desempenho acadêmico da criança (RHODE, 2000); psicoterapia para a abordagem das comorbidades e outros sintomas que acompanham o TDAH (RHODE, 2000), sendo que a psicoterapia cognitivo-comportamental é a de melhor evidência científica para o TDAH (RHODE, 2000; ABDA, 2015b).

No tratamento farmacológico do TDAH, podem ser utilizados medicamentos estimulantes ou não estimulantes. Entretanto, os estimulantes são geralmente os medicamentos de primeira escolha e apresentam maior evidência científica de efetividade no tratamento desse transtorno (RHODE, 2000). A escolha do medicamento varia entre os diversos protocolos clínicos internacionais e leva em consideração o perfil de morbididade, a idade e as características individuais da criança e do medicamento (APP, 2011; NICE/NHS, 2008, CADDRA, 2010).

Tem sido observada uma potencial associação entre algumas substâncias presentes em alimentos, tais como corantes artificiais e conservantes, com o aumento do nível dos sintomas do TDAH em crianças (NICE/NCCM, 2009). Entretanto, essa associação não está bem estabelecida e comprovada cientificamente. A restrição alimentar pode ser utilizada em casos específicos com o acompanhamento de um profissional da saúde, entretanto, não pode ser aplicada como uma abordagem única no tratamento desse transtorno. Os profissionais da saúde devem reforçar a importância de uma dieta balanceada e da prática de atividades físicas em crianças com TDAH (NICE/NCCM, 2009).

Os quadros 3, 4, 5 e 6 apresentam uma síntese dos tratamentos adotados pelos principais protocolos internacionais e pela Associação Brasileira de Déficit de Atenção (ABDA, 2015b).

Quadro 3. Síntese do tratamento do TDAH, segundo as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

SÍNTESE DO TRATAMENTO DO TDAH - NICE	
Crianças em idade pré-escolar	
-Programa de tratamento educacional para os pais ou cuidadores.	
Crianças em idade escolar - TDAH moderado	
<u>1ª linha</u>	-Programa de tratamento educacional para os pais ou cuidadores; -Programa de tratamento de grupo para a criança (terapia cognitiva e comportamental e/ ou treinamento de habilidades sociais).
<u>2ª linha</u>	-Tratamento farmacológico
Crianças em idade escolar - TDAH grave	
<u>1ª linha</u>	-Tratamento farmacológico: • MFD: TDAH sem comorbidades significativas; • MFD: TDAH com comorbidade do tipo desordem de conduta; • MFD ou atomoxetina: TDAH associado ao TIC, Síndrome de Tourette, transtornos de ansiedade, potencial de abuso. • Atomoxetina: inefetividade do tratamento com metilfenidato nas doses toleradas ou se a criança não tolera doses baixas ou moderadas de metilfenidato. -Programa de tratamento educacional para os pais ou cuidadores.
<u>2ª linha</u>	-Programa de tratamento educacional para os pais ou cuidadores.
<u>3ª linha</u>	-Programa de tratamento de grupo para a criança (terapia cognitiva e comportamental e/ ou treinamento de habilidades sociais).
MFD: metilfenidato	

Quadro 4. Síntese do tratamento do TDAH, segundo a American Academy of Pediatrics (AAP).

SÍNTESE DO TRATAMENTO DO TDAH - AAP
Crianças em idade pré-escolar (4 a 5 anos) <u>1ª linha</u> -Terapia comportamental baseada em evidência administrada pelos pais e/ou professores. <u>2ª linha</u> -Tratamento farmacológico com MFD. Crianças em idade escolar (6 a 11 anos) -Tratamento farmacológico com medicamentos aprovados pelo FDA para o TDAH (estimulantes, atomoxetina, guanfacina de liberação prolongada e clonidina de liberação prolongada). -Terapia comportamental baseada em evidência administrada pelos pais e/ou professores.

MFD: metilfenidato

Quadro 5. Síntese do tratamento do TDAH, segundo a Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA)

SÍNTESE TRATAMENTO DO TDAH - CADDRA
-Tratamento com abordagens psicossociais e farmacológicas, simultaneamente. Abordagem psicossocial -Composta por cinco domínios principais: psicoeducacional, intervenção comportamental, intervenção social, psicoterapia e adaptações educacionais e vocacionais. Abordagem farmacológica – crianças 6 a 12 anos -Para selecionar o medicamento, dezessete pontos relacionados ao medicamento e/ou paciente devem ser levados em consideração*. <u>Medicamentos de 1ª linha</u> -Anfetamina, metilfenidato e lisdexanfetamina (preparações de ação prolongada). <u>Medicamentos de 2ª linha</u> -Atomoxetina e guanfacina (preparações de ação prolongada) -Dextroanfetamina e metilfenidato (preparações de ação intermediária e curta) <u>Medicamentos de 3ª linha</u> -Os medicamentos de Terceira linha** (exceto a clonidina) só devem ser iniciados por especialistas.

* Idade e variações individuais; duração do efeito; velocidade de ação do medicamento; apresentações clínicas do TDAH; perfil sintomático das comorbidades; comorbidades relacionadas à desordens psiquiátricas; histórico familiar de utilização de medicamentos; atitudes acerca da utilização de medicamentos; acessibilidade; problemas médicos e outros medicamentos; características associadas semelhantes a efeitos adversos a medicamentos; combinação de estimulantes com outros medicamentos; potencial de abuso ou uso indevido; atitude do médico em relação aos medicamentos do TDAH; a primeira linha de tratamento representa um balanço entre eficácia, tolerabilidade e suporte clínico, sendo aprovado pelo Health Canada; a segunda linha de tratamento é composta por medicamentos aprovados pelo Health Canada, porém com menores índices de eficácia; a terceira linha de tratamento é reservada para situações em que a primeira e a segunda linhas de tratamento não funcionaram e é geralmente composta pelo uso off-label de medicamentos. MFD: metilfenidato. **Não especificados pelo protocolo.

Quadro 6. Síntese do tratamento do TDAH, segundo a Associação Brasileira de Déficit de Atenção (ABDA)

SÍNTESE DO TRATAMENTO DO TDAH - ABDA
-Tratamento a partir de uma combinação de: medicamentos, orientação aos pais e professores e treinamentos aos pacientes. Psicoterapia -Terapia cognitivo comportamental conduzida por psicólogos. Farmacoterapia <u>1ª escolha</u> - Medicamentos estimulantes (lisdexanfetamina, MFD de ação curta, MFD de ação prolongada). <u>2ª escolha</u> -Caso o primeiro estimulante não tenha obtido o resultado esperado, deve-se tentar o segundo estimulante. <u>3ª escolha</u> -Atomoxetina. <u>4ª escolha</u> -Medicamentos antidepressivos (imipramina, nortriptilina, bupropiona). <u>5ª escolha</u> -Caso o primeiro antidepressivo não tenha obtido o resultado esperado, deve-se tentar o segundo antidepressivo. <u>6ª escolha</u> -Medicamento alfa-agonista (clonidina). <u>Outros medicamentos</u> -Modafinila

MFD: metilfenidato

3.2 Descrição da tecnologia avaliada

3.2.1 Metilfenidato

O metilfenidato foi registrado nos Estados Unidos no ano de 1955 (FDA, 2015) e no Brasil em 1988 (ANVISA, 2015a). Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado brasileiro as seguintes apresentações: (i) Ritalina® (comprimido simples de 10 mg); (ii) Ritalina® LA (cápsula de liberação modificada de 10, 20, 30 e 60 mg) e (iii) Concerta® (comprimido revestido de liberação prolongada de 18, 36 e 54 mg) (ANVISA, 2015a),

sendo que todas essas apresentações são medicamentos de referência no país (ANVISA, 2015b). O medicamento genérico não está disponível no Brasil (CONITEC, 2015).

O metilfenidato não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e nem na Relação Municipal de Medicamentos (Remume) de Belo Horizonte (RENAME, 2014; REMUME-BH, 2014). Entretanto, encontra-se disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) em alguns municípios do país, tais como São Paulo e Distrito Federal (REMUME-SP, 2014; REMUME-DF, 2014).

O fármaco é um agonista simpatomimético que possui ação estimulante leve sobre Sistema Nervoso Central (SNC) (GOODMAN, 2010; MICROMEDEX). Ele é estruturalmente relacionado à anfetamina (GOODMAN, 2010) e possui propriedades farmacológicas semelhantes a esse fármaco, com ação predominantemente central e efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular (MICROMEDEXa, 2015). Seus efeitos são mais intensos sobre as atividades mentais quando comparado às atividades físicas (GOODMAN, 2010). O seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, mas presume-se que ele bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico (MICROMEDEXa, 2015), aumentando a concentração intrasináptica de ambas as monoaminas (MICROMEDEXa, 2015; NICE/NCCM, 2009) no córtex frontal e na região subcortical do cérebro (NICE/NCCM, 2009). Os mecanismos pelos quais esse fármaco reduz os sintomas do TDAH também não estão completamente esclarecidos (NICE/NCCM, 2009).

Segundo o fabricante da Ritalina®, o metilfenidato é indicado como parte do tratamento do TDAH, associado às abordagens psicológicas, sociais e educacionais. O medicamento melhora os sintomas principais do transtorno e os comportamentos a ele associados. Quando as outras abordagens forem isoladamente insuficientes para o tratamento da criança, a prescrição deve basear-se na determinação rigorosa da gravidade dos sintomas. A posologia deve ser individualizada de acordo com as necessidades do paciente, sendo iniciada com doses baixas e incrementadas em intervalos semanais, não podendo ultrapassar 60 mg diários (Ritalina® ou Ritalina® LA)

ou 54mg (Concerta®). (ANVISA, 2015c; ANVISA, 2015d; ANVISA, 2015e; NOVARTIS, 2015).

O medicamento não é indicado para pacientes com idade inferior a 6 anos e para crianças cujos sintomas sejam secundários a fatores ambientais ou a distúrbios psiquiátricos primários. Além disso, o metilfenidato é contraindicado a pacientes com ansiedade, agitação, hipertireodismo, distúrbios cardiovasculares pré-existentes, glaucoma, feocromocitoma, condições cerebrovasculares, diagnóstico ou histórico familiar de síndrome de Tourette e durante o tratamento com inibidores de monoaminoxidase (MAO). Esse medicamento não é indicado para todas as formas do TDAH, como aquelas associadas a alguns tipos de comorbidades, tais como as psiquiátricas (ANVISA, 2015c).

As reações adversas mais comuns do metilfenidato são taquicardia, sudorese, perda de peso, dor abdominal, perda ou diminuição de apetite, náusea, vômito, xerostomia, tontura, cefaleia, insônia, ansiedade, depressão, irritabilidade. Algumas das reações adversas graves decorrentes do uso desse medicamento são priapismo, infarto do miocárdio, diminuição do crescimento corporal e funcionamento hepático anormal (MICROMEDEXa, 2015).

3.3 Descrição das tecnologias alternativas

3.3.1 Anfetamina

A anfetamina é um agonista simpatomimético com potente ação estimulante sobre o SNC e sobre os receptores α e β periféricos (GOODMAN). Esse fármaco atua a partir da inibição da receptação de dopamina e do aumento da secreção vesicular de dopamina e noradrenalina (CADRA) para o meio extraneuronal (NICE/NCCM, 2009). Existem diferentes sais de anfetamina de uso médico, sendo a dexanfetamina e a lisdexanfetamina utilizadas no tratamento do TDAH, em associação com outras medidas terapêuticas, promovendo uma melhora da atenção e do comportamento (MICROMEDEXb, 2015).

3.3.1.1 Dexanfetamina

A dexanfetamina, que também recebe o nome de dextroanfetamina ou D-anfetamina (MICROMEDEXc, 2015), não possui registro no Brasil. Entretanto, esse fármaco foi registrado nos EUA em 1960 (FDA, 2015), sendo comercializada em preparações de longa e curta duração e em diferentes concentrações (CADDRA, 2010).

A dose utilizada depende de diversos fatores, tais como a idade e a apresentação do medicamento, sendo que a dose máxima é de 40 mg diários. Algumas das contraindicações do medicamento são: pacientes em estados agitados, arteriosclerose em estágio avançado, glaucoma e hipertireoidismo. Reações adversas graves ao fármaco são: infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, diminuição do peso corporal, comportamento agressivo e dependência (MICROMEDEXc, 2015).

3.3.1.2 Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dexanfetamina que é convertido após a metabolização enzimática (AAP, 2011; MICROMEDEXd, 2015; NICE/NCCM, 2009). O medicamento possui registro no Brasil desde julho de 2010, sendo comercializado pelo nome Venvanse® (cápsula gelatinosa dura de 30 mg, 50 mg e 70 mg) (ANVISA, 2015a). Esse fármaco foi registrado no EUA em 2007 (FDA, 2015).

A dose utilizada depende de diversos fatores, tal como a idade, sendo que a dose máxima deve ser de 70 mg diários. Pacientes em uso da lisdexanfetamina não devem utilizar inibidores da MAO. Algumas reações adversas comuns ao fármaco são: diminuição do peso corporal, ansiedade e insônia. Reações graves incluem infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular e anafilaxia (MICROMEDEXd, 2015).

3.3.2 Atomoxetina

A atomoxetina foi registrada no Brasil em agosto de 2011 (ANVISA, 2015a), entretanto, o fabricante Eli Lilly ainda não comercializa o fármaco no país, não havendo previsão para o início da comercialização. O medicamento está registrado desde 2002 nos EUA,

sendo comercializado pelo nome Strattera® (cápsulas de 5, 10, 18, 25, 40, 60, 80 e 100 mg) (FDA, 2015).

Embora o mecanismo de ação no TDAH não esteja completamente elucidado, esse fármaco não estimulante com atividade antidepressiva inibe seletivamente a receptação pré-sináptica da norepinefrina (MICROMEDEXe, 2015) no córtex cerebral (NICE/NCCM, 2009). Acredita-se que ele se diferencie dos medicamentos estimulantes por ter menor ação na região subcortical do cérebro, associada à motivação e à recompensa (NICE/NCCM, 2009).

Segundo o fabricante Eli Lilly, a atomoxetina é indicada como parte do tratamento do TDAH, que deve incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais (ELI LILLY, 2015). A posologia utilizada depende de diversos fatores, tais como o estágio do tratamento (agudo ou manutenção), idade e peso do paciente, sendo que a dose máxima é de 100 mg diários em crianças e adolescentes (ELI LILLY, 2015; MICROMEDEXe, 2015).

Algumas contraindicações do medicamento são: desordens cardiovasculares severas, uso concomitante de inibidores da MAO, glaucoma de ângulo fechado, histórico ou presença de feocrocitoma. São reações adversas comuns do uso da atomoxetina: aumento da pressão arterial, taquicardia, diminuição do peso corporal, dor abdominal, constipação, diminuição do apetite, náusea, vômito, xerostomia, cefaleia e insônia. Algumas reações adversas graves do fármaco são: infarto do miocárdio, lesão renal e hepática e acidente cerebrovascular (MICROMEDEXe, 2015, ELI LILLY, 2015).

3.3.3 Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos não são a primeira opção no tratamento do TDAH nos protocolos internacionais e guias nacionais. Apesar de não serem indicados para o tratamento dessa condição, eles têm sido utilizados por especialistas no manejo do transtorno (NICE, 2006). Esses fármacos estão disponíveis no SUS, juntamente com a bupropiona (RENAME, 2014; CIB, 2014) e a clonidina, que também têm sido utilizadas no tratamento farmacológico do TDAH (FHEMIG, 2013; NICE, 2006).

3.3.3.1 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam o transporte neuronal da norepinefrina e da serotonina (GOODMAN, 2010), a partir da inibição da recaptação de ambas as aminas nos neurônios terminais (MICROMEDEXf, 2015). Essa classe de fármacos difere dos estimulantes dos SNC por não bloquearem o transporte de dopamina (GOODMAN, 2010).

3.3.3.1.1 Imipramina

A imipramina foi registrada no Brasil em setembro de 1974 (ANVISA, 2015a), sendo que o medicamento referência no país é o Tofranil® (cloridrato de imipramina, drágeas de 10 e 25 mg) e Tofranil® palmoato (palmoato de imipramina, cápsula gelatinosa dura de 75 e 150 mg) (ANVISA, 2015b). Nos EUA, ele está registrado desde o ano 1959 (FDA, 2015).

Apesar do medicamento ser utilizado no TDAH, na bula do Tofranil não há indicação para o tratamento desse transtorno (ANVISA, 2015f; ANVISA, 2015g). Segundo a base de dados do Micromedex, a dose pediátrica para o TDAH - subtipo com predominância de desatenção – do cloridrato de imipramina varia entre 25 e 100 mg diários (MICROMEDEXg, 2015).

As duas apresentações de imipramina são contraindicadas para crianças no tratamento da depressão. O pamoato de imipramina é contraindicado para pacientes que estão em uso de inibidores da MAO e que tiveram infarto agudo do miocárdio recente (ANVISAf, 2015; ANVISAg, 2015; MICROMEDEXg, 2015). Algumas das reações adversas comuns aos fármacos são: ganho de peso, constipação, cefaleia e retenção urinária, enquanto que algumas graves são: arritmia, infarto do miocárdio, agranulocitose, diminuição da função hepática, acidente cerebrovascular, glaucoma e depressão (MICROMEDEXg, 2015).

3.3.3.1.2 Nortriptilina

A nortriptilina é outro antidepressivo tricíclico utilizado no tratamento do TDAH. Esse fármaco foi registrado no Brasil em 2002 (ANVISA, 2015a), sendo que o medicamento referência no país é o Pamelor® (cloridrato de nortriptilina; solução oral de 2 mg/ml; comprimidos de 10, 25, 50 e 75 mg) (ANVISA, 2015b). Nos EUA, ele está registrado desde o ano 1964 (FDA, 2015)

Apesar do medicamento ser utilizado no TDAH, na bula do Pamelor não há indicação para o tratamento desse transtorno (ANVISA, 2015h). Segundo a base de dados do Micromedex, a dose pediátrica para o TDAH da nortriptilina varia entre 25 a 100 mg diários (MICROMEDEXh, 2015).

O fármaco é contraindicado para pacientes com idade inferior a 5 anos, que estão em uso de inibidores da MAO e que tiveram infarto agudo do miocárdio recente (ANVISA, 2015h; MICROMEDEX, 2015h). Algumas das reações adversas graves ao fármaco são infarto do miocárdio, falência hepática fulminante, acidente cerebrovascular e depressão, enquanto uma reação comum é a constipação. (MICROMEDEX, 2015h).

3.3.3.2 Bupropiona

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina) (ANVISA, 2015i), mas que não possui inibição sobre a recaptação de serotonina e sobre a monoaminoxidase (MAO) (MICROMEDEXi, 2015).

Esse fármaco foi registrado no Brasil em 2003 (ANVISA, 2015a), sendo que os medicamentos referência no país são: (i) Wellbutrin® SR (comprimidos revestidos de liberação lenta de 150 mg) e (ii) Zyban® (comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg); (iii) Wellbutrin XL® (comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg e 300 mg) (ANVISA, 2015b). Nos EUA, ele está registrado desde o ano 1985 (FDA, 2015). Apesar do medicamento ser utilizado no TDAH, na bula desses medicamentos não há indicação para o tratamento desse transtorno (ANVISA, 2015i; ANVISA, 2015j).

O fármaco é contraindicado para pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos, diagnóstico ou histórico de bulimia ou anorexia nervosa, para pacientes que estão em uso de inibidores da MAO, em processo de descontinuação abrupta de álcool ou outros sedativos (ANVISA, 2015i; ANVISA, 2015j; MICROMEDEX, 2015i). Algumas das reações adversas comuns ao fármaco são: taquiarritmia, rash, constipação, cefaleia e insônia, enquanto que algumas reações graves são disritmia, anafilaxia, depressão e pensamentos suicidas (MICROMEDEX, 2015i).

3.3.4 Clonidina

A clonidina é um agonista seletivo dos receptores α_2 adrenérgicos no tronco encefálico (GOODMAN, 2010), entretanto, o mecanismo de ação do fármaco no TDAH não é conhecido (MICROMEDEXj, 2015).

Esse fármaco foi registrado no Brasil em janeiro de 1997 (ANVISA, 2015a), sendo que os medicamentos de referência são: (i) Atensina® (comprimidos de 100, 150 e 200 mcg) e o (ii) Clonidin® (solução injetável de 150 mcg/ml) (ANVISA, 2015b). Nos EUA, ele está registrado desde o ano 1974 (FDA, 2015).

O fármaco é aprovado pelo FDA para o tratamento do TDAH - apenas comprimidos de liberação prolongada - para pacientes de 6 a 17 anos de idade, sendo a dose diária máxima de 0,4 mg (MICROMEDEX, 2015j). Entretanto, a essa formulação de liberação prolongada não está registrada no Brasil (ANVISA, 2015a).

A clonidina é contraindicada para pacientes com bradiarritmia grave secundária à disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (ANVISA, 2015k). Algumas das reações adversas comuns são dermatite de contato, xerostomia, cefaleia, sonolência e fadiga, enquanto que uma reação grave ao fármaco é o bloqueio atrioventricular (MICROMEDEX, 2015j).

3.3.5 Modafinila

A modafinila é um estimulante não anfetamínico do SNC (ANVISA, 2015l), mas seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Assim como os outros estimulantes, a modafinila produz alterações relacionadas ao humor, percepção, pensamento e sentimentos (MICROMEDEX 2015k).

Esse fármaco foi registrado no Brasil em 2008 (ANVISA, 2015a), sendo que o medicamento de referência no país é o Stavigile® (comprimidos de 100 e 200 mg) (ANVISA, 2015b). Nos EUA, o fármaco está registrado desde o ano de 1998 (FDA, 2015). Apesar do fármaco ser utilizado no TDAH, na bula do medicamento não há indicação para o tratamento desse transtorno (ANVISA, 2015l).

O fármaco é contraindicado para pacientes com idade inferior a 18 anos, com arritmia ou com hipertensão moderada a grave não controlada (ANVISA, 2015l). Algumas das reações adversas comuns ao fármaco são: rash, náusea, tontura, cefaleia, insônia, ansiedade e nervosismo, enquanto que algumas reações graves são hipertensão, síndrome de Stevens-Johnson e mania (MICROMEDEX, 2015k).

3.4 Análise de custos

O esquema terapêutico para o tratamento com o metilfenidato é definido de acordo com vários fatores, tais como a faixa etária, o peso e a resposta do paciente ao tratamento. Para estimar o custo do tratamento, em comparação com as demais opções terapêuticas utilizadas no tratamento de crianças com TDAH no Brasil, foi utilizado o preço por unidade de fornecimento (comprimido ou cápsula). Para o cálculo do custo mensal, considerou-se a posologia de cada medicamento (Quadro 7).

Quadro 7. Comparação entre o custo das alternativas terapêuticas aprovadas no Brasil.

Medicamento	Apresentação	Preço por unidade	Posologia	Custo estimado do tratamento mensal considerando a menor dose
Metilfenidato (Ritalina®)	20 ou 60 comprimidos de 10mg cada	R\$0,53 ¹	5 a 10 mg/dia, 1 ou 2 vezes ao dia	R\$15,93 ²
Metilfenidato (Ritalina® LA)	30 cápsulas de liberação modificada com 10, 20, 30 ou 40mg cada	R\$1,35 ¹	10 a 20 mg/dia	R\$40,62 ²
Metilfenidato (Concerta®)	30 comprimidos de 18, 36 ou 54mg cada	R\$7,23 ¹	18 a 54 mg/dia	R\$154,65 ³
Dimesilato de lisdexanfetamina (Venvanse®)	28 cápsulas de 30, 50 ou 70mg	R\$5,16 ¹	30 a 70 mg/dia	R\$144,34 ⁴
Atomoxetina (Strattera®)	7 comprimidos de 10, 18, 25 ou 40mg 30 comprimidos de 25, 40 ou 60mg	R\$0,66 ¹	0,5 a 1,4 mg/kg por dia	R\$19,91 ⁵
Bupropiona (Noradop®)	10, 12, 15, 30 e 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 150 mg	R\$0,92 ¹	3 a 6 mg/kg ou 300mg/dia ⁷	R\$27,80 ⁶
Imipramina (Tofranil®)	20 drágeas de 10 ou 25 mg.	R\$0,28 ¹	1 a 4 mg/kg/dia ou 200mg ⁷	R\$8,49 ⁸
Cloridrato de Nortriptilina	20 e 30 cápsulas de 25mg e 30 cápsulas de 50 e 75mg	R\$0,37 ¹	0.5 a 2 mg/kg/dia ou 100mg ⁷	R\$11,10 ⁸
Clonidina (Atensina®)	30 comprimidos de 0,100 mg, 0,150 mg e 0,200 mg	R\$0,05 ¹	<45 kg: 0,05 mg antes de dormir (dose inicial) ⁶	R\$1,51 ⁹

¹ Preços obtidos em consulta à Câmara de Regulação (CMED) da Anvisa. Medicamento com menor Preço Máximo de Venda ao Governo, em 08/10/2015, considerou-se o ICMS de 0%. Disponível em: www.anvisa.gov.br

² Cálculo baseado em dose de 10mg diários, conforme bula do medicamento

³ Cálculo baseado em dose de 30mg diários, conforme bula do medicamento

⁴ Cálculo baseado em dose de 18mg diários, conforme bula do medicamento

⁵ Cálculo baseado em paciente com 25kg, sendo 1mg/kg equivalente a 25mg/dia, conforme bula do medicamento

⁶ Cálculo baseado em paciente com 25kg, sendo 6mg/kg

⁷ Posologia obtida em consulta realizada às Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos do Diagnóstico e tratamento do TDAH em crianças e adolescentes da Fundação Hospitalar de Minas Gerais. Disponível em: www.fhemig.mg.gov.br

⁸ Cálculo baseado em paciente com 25kg, sendo 1mg/kg

⁹ Cálculo baseado em paciente com 25kg, sendo 0,05mg/dia

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA

Foi realizada busca por revisões sistemáticas (RS) e por estudos farmacoeconômicos em 20 de julho de 2015 e por ensaios clínicos randomizados publicados entre abril de 2014 e 20 de julho de 2015. A busca foi conduzida nas bases de dados Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, LILACS e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada em 20/07/2015.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	((((((((((methylphenidate[MeSH Terms]) OR methylphenidate) OR Concerta) OR ritalin) OR ritaline) OR Methylphenidate Hydrochloride) OR Hydrochloride, Methylphenidate) OR Methylin) OR Phenidylate)) AND (((((((attention deficit disorder with hyperactivity[MeSH Terms]) OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity) OR Attention Deficit Hyperactivity Disorders) OR Deficit-Hyperactivity Disorder, Attention) OR Attention Deficit Disorder) OR Disorder, Attention Deficit) OR Hyperkinetic Syndrome) OR Syndromes, Hyperkinetic)*	107
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees #3 Attention Deficit Hyperactivity Disorders (Word variations have been searched) #4 Hyperkinetic syndrome (Word variations have been searched) #5 Attention Deficit Disorder (Word variations have been searched) #6 "Ritalin" (Word variations have been searched) #7 "Concerta" (Word variations have been searched) #8 #1 or #6 or #7 #9 #2 or #3 or #4 or #5 #10 #8 and #9	1078 1655 2503 78 3527 143 55 1168 3577 800
	Filtros: Cochrane Reviews Economic Evaluations Trials*	16 7 6
LILACS	tw:(tw:((tw:(metilfenidato)) OR (tw:(ritalin)) AND (tw:(transtorno do deficit de atenção com hiperatividade)) OR (tw:(transtorno de hiperatividade e falta de atenção)) OR (tw:(transtorno do deficit de atenção)) OR (tw:(transtorno da falta de atenção)) OR (tw:(transtorno da falta de atenção com hiperatividade)) OR (tw:(tdah)) OR (tw:(adhd))) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"))) AND (instance:"regional") AND (limit:"child" OR "child, preschool"))	35
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(((methylphenidate) OR (ritalin)) AND (attention deficit disorder with hyperactivity))) Filtro: DARE, NHS EED	53

*Busca de Ensaios Clínicos Randomizados publicados no período entre abril de 2014 e 20 de julho de 2015.

As Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas nos sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Instituto de Avaliação em Tecnologia em Saúde (IATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR - HTA/ Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), European Information Network on New and Changing Health Technologies (EuroScan), Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália) e Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia) e Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de metilfenidato para tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças de 6 a 12 anos de idade ou em estudos em que a maioria dos participantes era criança ou com idade média nessa faixa etária; e estudos farmacoeconômicos que avaliaram o custo-efetividade do medicamento. Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos observacionais; apenas resumos; comparação de design de estudo, estudos que avaliassem apenas aspectos farmacodinâmicos/farmacocinéticos do medicamento), tipo de intervenção (avaliação de outros medicamentos; comparação de método de administração do medicamento) e tipo de pacientes (estudos com predominância de adolescentes, estudos com adultos, estudos em que o diagnóstico primário não era TDAH). Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 108 estudos para leitura completa (**Figura 2**).

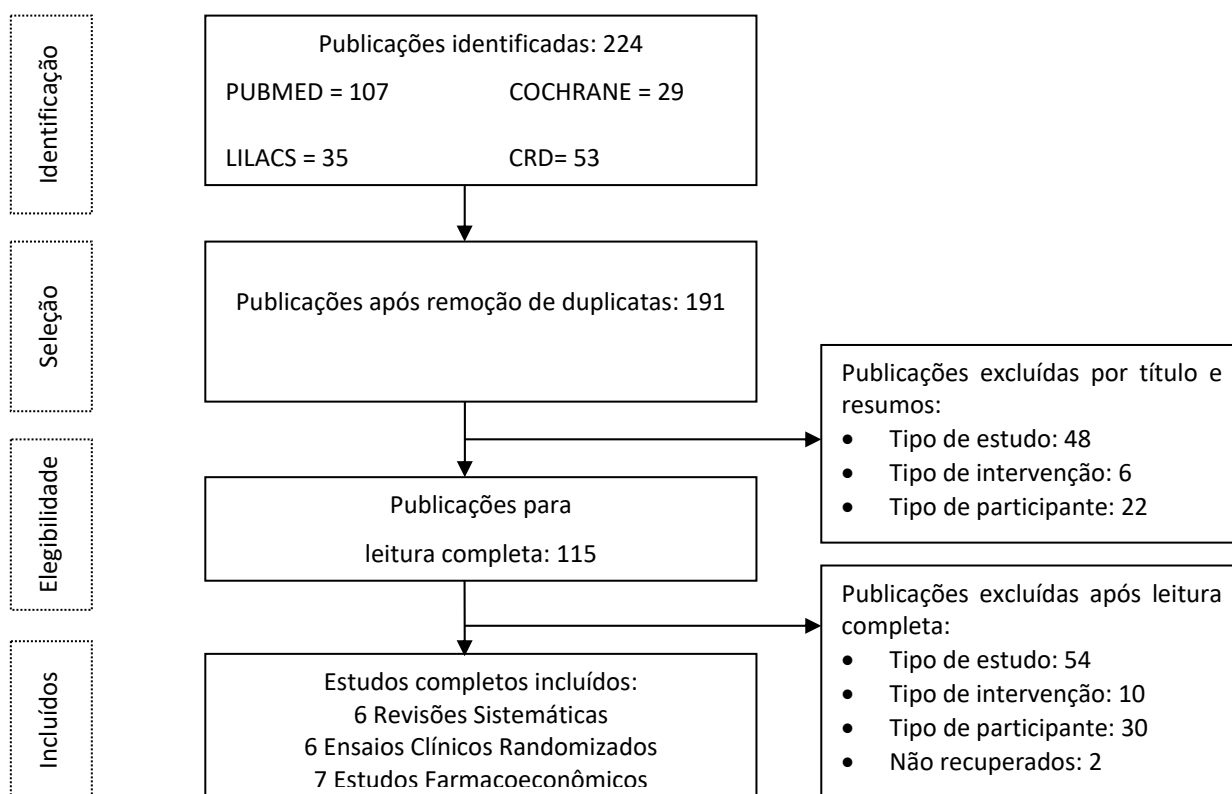


Figura 2 - Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008), conforme critérios estabelecidos para esta avaliação (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas e dos ensaios clínicos pode ser visualizada no quadro 8 e 9, respectivamente. Os desfechos considerados como críticos para o julgamento foram o comportamento dos alunos em sala de aula na execução de tarefas, sintomas de TDAH (desatenção, impulsividade e hiperatividade), cognição e eventos adversos. A qualidade dos estudos variou de baixa a muito baixa.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada e busca adequada em bases de dados. Com a exceção de Faraone *et al.* (2010), as demais revisões sistemáticas apresentaram evidência direta. Todos os estudos apresentaram algum tipo de limitação importante. Pietrzak *et al.* (2006), Van der Oord *et al.* (2008) e Faraone *et al.* (2010) não realizaram uma avaliação da qualidade dos estudos que foram incluídos. Além disso, Van Der Oord *et al.* (2008) observaram a perda substancial de participantes (>20%), sendo que um dos estudos incluídos teve uma perda de 43%. Prasad *et al.* (2013) e Punja *et al.* (2013) avaliaram a qualidade dos estudos incluídos e observaram a falta de sigilo de alocação nos estudos, o que pode resultar em um viés de seleção. Maia *et al.* (2014) incluíram estudos com diferentes desenhos e não somente Ensaios Clínicos Controlados Randomizados.

Três estudos (Van Der Oord *et al.*, 2008; Faraone *et al.*, 2010; Punja *et al.*, 2013) apresentaram heterogeneidade importante em seus resultados, porém ela não foi adequadamente justificada, o que pode impactar na robustez dos resultados. Não foi possível avaliar a precisão do estudo de Pietrzak *et al.* (2006), pois esse estudo não apresentou uma análise estatística dos seus resultados. A maior parte das revisões (quatro) não esteve livre do viés de publicação, o que influencia na avaliação dos seus resultados.

Pietrzak *et al.* (2006) e Maia *et al.* (2014) não avaliaram o risco de viés de publicação. Prasad *et al.* (2013) realizaram a análise de funil, mas ela não foi apresentada e os autores avaliaram que o viés de publicação não foi considerado de grande importância, entretanto, essa possibilidade não pôde ser descartada. Punja *et al.* (2013) avaliaram o risco de viés de cada ensaio analisado por meio da ferramenta *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.0.13*, e a área com o maior risco de viés foi a de “outras fontes” devido às fontes de financiamento dos estudos, feita pela indústria em dez dos 13 estudos avaliados.

Quadro 8. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

ITENS*/ Estudo	Pietrzak <i>et al.</i> (2006)	Van der Oord <i>et al.</i> (2008)	Faraone <i>et al.</i> (2010)	Prasad <i>et al.</i> (2013)	Punja <i>et al.</i> (2013)	Maia <i>et al.</i> (2014)
Evidência direta?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
Qualidade da evidência	D	C	D	D	D	C
Nível de recomendação	↑?	↑?	↓?	↑?	↑?	↑↑

*Itens considerados para a avaliação GRADE; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia; ↓?: Fraca contra a Tecnologia; ↑↑: Recomendação forte a favor da tecnologia

Quadro 9. Parâmetros para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos.

ITENS*/ Estudo	Froehlich <i>et al.</i> , 2014	Ramtvedt <i>et al.</i> , 2014	Garg <i>et al.</i> , 2014	Santisteban <i>et al.</i> , 2014	Wigal <i>et al.</i> , 2014	Bédard <i>et al.</i> , 2015
O estudo apresenta limitações importantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Inconsistência?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Os desfechos apresentados são relevantes clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade da evidência	D	D	D	D	D	D
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↓?	↑?	↑?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; D: Qualidade muito baixa; ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia; ↓?: Recomendação fraca contra a tecnologia. NA: não se aplica.

Garg, Arun e Chavan (2014) desenvolveram um ECR aberto, sem sigilo de alocação e sem a inclusão de um braço de placebo. Houve uma perda de seguimento superior a 20% dos participantes durante a realização do estudo e, portanto, pequena quantidade de indivíduos pôde ser incluída nas análises realizadas.

Froehlich *et al.* (2014) relataram que os resultados são limitados à performance matemática avaliada e que não podem ser extrapolados para o rendimento em matemática ou outros domínios acadêmicos, como ler e escrever. Como os participantes nunca haviam utilizado estimulantes e tiveram taxas mais baixas de comorbidades de saúde mental, os autores relataram que isso impediu a generalização dos resultados para todas as crianças com TDAH. Outro ponto importante relatado é o de que o ambiente simulado em laboratório pode não conter todas as características típicas de uma sala de aula, o que pode afetar a atenção e, assim, os resultados desse

estudo. Crianças com baixo rendimento em matemática foram excluídas do estudo, o que, segundo os autores, também pode influenciar os resultados, por não se aplicar a crianças com dificuldades de aprendizagem.

Ramtvedt *et al.* (2014) relataram que o número de participantes foi pequeno e que reações adversas mais graves como sintomas psicóticos são extremamente raros de se observar em amostras pequenas. Além disso, o tempo de acompanhamento do estudo foi curto, podendo afetar o registro de eventos adversos significantes. Os autores destacam a importância de exames médicos regulares para acompanhar o potencial aparecimento de reações adversas relacionadas às funções cardíacas, pressão arterial, peso e crescimento. As cápsulas dos medicamentos não eram idênticas e isso poderia permitir a identificação de qual medicamento estava sendo tomado, o que de fato aconteceu com um dos participantes.

Santisteban *et al.* (2014) não relatam como foi realizado o processo de randomização dos participantes incluídos no seu ECR. O estudo foi realizado em uma amostra pequena e com curta duração, sendo cada dose com 1 semana de tratamento. Segundo os autores, a dependência de relatos dos pais dos adolescentes incluídos no estudo, por meio de questionários sobre o sono, pode ser uma limitação do estudo. Além disso, o *Actiwatch*, aparelho usado para as medidas de sono, foi utilizado em casa e colocado pelos próprios participantes, o que, de acordo com os autores, pode levar a um menor controle sobre as medidas obtidas. Conforme relatado pelos autores, os comportamentos relacionados ao sono podem variar de acordo com as exigências escolares, o que também pode afetar os resultados obtidos. O estudo foi patrocinado pela Novartis Pharmaceuticals e dois autores têm ligação com a indústria farmacêutica. Observou-se que 67 participantes preencheram o critério de inclusão e entraram no estudo, entretanto, apenas 37 tinham dados suficientes relativos às medidas do sono e foram incluídos nas análises estatísticas realizadas.

Wigal *et al.* (2014) tiveram uma perda de seguimento superior a 20% dos participantes durante a realização do estudo e, portanto, pequena quantidade de indivíduos pôde ser incluída nas análises realizadas. Uma limitação importante relatada é a de que os

critérios de exclusão utilizados no estudo produziram uma população que pode não refletir a população geral de crianças e adolescentes com TDAH. Além disso, os autores relataram que a configuração da sala de aula, embora útil para fins de investigação, não é uma replicação direta de uma sala de aula típica da escola primária. Pelo contrário, é um ambiente bem controlado, inclui menos estudantes do que são encontrados em uma sala de aula normal, e inclui somente os estudantes diagnosticados com TDAH. O autor tem relação com os laboratórios dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH.

Bédard *et al.*, 2015 relataram limitações metodológicas no estudo como o uso de somente uma medida de performance cognitiva (CPT-II) e que medidas adicionais com diferentes construtos poderiam ser melhores para identificar a resposta à atomoxetina. De uma forma geral, os autores relataram que o estudo não pode fornecer informações substanciais sobre a relação entre as medidas de controle inibitório e a resposta clínica ao uso do metilfenidato e da atomoxetina.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Para a avaliação da eficácia e segurança do metilfenidato no tratamento de crianças com TDAH, encontrou-se seis revisões sistemáticas, sendo cinco estudos com metanálise, e seis ensaios clínicos randomizados. Os estudos avaliaram o uso do metilfenidato comparado ao placebo, às anfetaminas dexanfetamina e lisdexanfetamina, a atomoxetina e entre o pré e o pós-tratamento em relação a no mínimo um dos seguintes desfechos: (i) comportamento em sala de aula na execução de tarefas; (ii) desempenho escolar; (iii) desatenção, impulsividade e hiperatividade; (iv) cognição; (v) comportamento social e (vi) eventos adversos.

Existe uma escassez de estudos de custo-efetividade do metilfenidato para o tratamento do TDAH no Brasil. Para a avaliação econômica do metilfenidato foram incluídos sete estudos, sendo três do Reino Unido e um de cada um dos seguintes países: Austrália, Estados Unidos, Holanda e Espanha. Os estudos incluídos são descritos a seguir e seus resultados foram esquematizados na Tabela 4.

7.1 Descrição dos estudos

7.1.1 Revisão Sistemática

Pietrzak *et al.* (2006) desenvolveram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a natureza, magnitude e o tipo dos efeitos cognitivos do tratamento com metilfenidato em crianças com TDAH. O objetivo secundário era examinar o efeito do metilfenidato em aspectos específicos da função executiva (controle inibitório, memória de trabalho, *set-shifting* – flexibilidade de atenção na troca de tarefas - e planejamento) em crianças com TDAH. Foi conduzida uma revisão de estudos placebo-controlados que não se limitou a amostras ou domínios cognitivos particulares. Os estudos examinavam o efeito do tratamento com metilfenidato de liberação imediata em funções cognitivas em crianças com TDAH. Esse estudo foi uma atualização de uma revisão desenvolvida por Rapport e Kelly (1993). Foram incluídos 40 estudos. As tarefas neuropsicológicas empregadas nos estudos foram classificadas em relação à medida de um entre dez

domínios cognitivos principais, sendo classificadas de acordo com o construto cognitivo mais relevante.

Van der Oord *et al.* (2008) conduziram uma metanálise para avaliar a eficácia relativa do metilfenidato, dos tratamentos psicossociais e da combinação de ambos os tratamentos em relação a quatro desfechos: sintomas do TDAH, sintomas do Transtorno Desafiador Opositivo, habilidades sociais e desempenho acadêmico. Foram incluídos 26 estudos randomizados controlados, sendo que 15 avaliaram o metilfenidato como intervenção isolada, publicados entre janeiro de 1985 e setembro de 2006. Eles foram realizados com crianças entre 6 e 12 anos, diagnosticadas com TDAH e em tratamento ambulatorial com metilfenidato de ação curta e/ou intervenções comportamentais ou cognitivo-comportamentais. Os resultados foram avaliados pelas diferenças imediatas entre o pré e o pós-tratamento, obtidas por escalas de mensuração, sendo avaliados separadamente em relação ao tipo de informante: pai, professor ou criança.

Faraone e Buitelaar (2010) conduziram uma metanálise para comparar a eficácia do metilfenidato com formulações de anfetamina. A busca foi conduzida para identificar estudos duplo-cegos, randomizados e placebo controlados que utilizaram medicamentos estimulantes em crianças e adolescentes com TDAH, publicados em inglês após o ano 1979 e com tempo de tratamento igual ou superior a duas semanas. Foram incluídos 23 estudos, sendo que 18 avaliaram diferentes apresentações farmacêuticas do metilfenidato (metilfenidato de liberação imediata, metilfenidato OROS - Sistema Oral de Liberação Osmótica -, metilfenidato de liberação modificada, metilfenidato de ação longa, dextrofenidato, metilfenidato de sistema transdérmico) e 5 estudos avaliaram diferentes apresentações de anfetaminas (dextroanfetamina, mistura de sais de anfetamina, dextroanfetamina de liberação prolongada, mistura de sais de anfetamina de liberação prolongada, lisdexanfetamina). A maioria dos estudos tinha uma amostra composta por maior porcentagem de indivíduos do sexo masculino, sendo que a idade média da amostra total variou de 8 a 15 anos. Os resultados foram categorizados em relação aos seguintes desfechos: escores totais dos sintomas do TDAH, escores da subescala de desatenção, escores da subescala

hiperatividade/impulsividade. O metilfenidato foi estudado 22 duas vezes, com um total de 1603 indivíduos no grupo experimental e 1253 no grupo placebo. As anfetaminas foram estudadas 9 vezes, com um total de 405 indivíduos no grupo experimental e 482 no grupo placebo.

Prasad *et al.* (2013) realizaram busca na literatura para estudos publicados no período de 1980 até junho de 2010 e avaliaram os efeitos do uso de metilfenidato e de outros medicamentos (dexanfetamina, sais mistos de anfetamina e atomoxetina) em crianças com TDAH, sendo a maioria com idade entre 5 e 12 anos e do sexo masculino. Foram incluídos 43 estudos com um total de 2.110 participantes, sendo que a maioria dos estudos (37) avaliou o efeito do metilfenidato em relação ao grupo de controle placebo. Avaliou-se o metilfenidato em diferentes apresentações, formulações e dosagens. Foram avaliados o comportamento em sala de aula na execução de tarefas (*on task behaviour*) e o desempenho na escola por meio da produtividade em sala de aula (*seatwork productivity*) e a precisão do trabalho realizado em sala de aula (*seatwork accuracy*). Foram incluídos na metanálise 13 estudos.

Punja *et al.* (2013) realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados no período de 1950 a 2012, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do metilfenidato de longa duração em relação ao metilfenidato de curta duração. A eficácia foi avaliada por meio da melhora nos sintomas principais do TDAH (desatenção, impulsividade e hiperatividade), medida por escalas de pais e/ou avaliação de professores, e a segurança por meio da presença de eventos adversos nos estudos incluídos na revisão. Os autores incluíram 13 estudos, sendo que oito entraram na metanálise e a idade média das crianças dos estudos variou de 8,5 a 11,3 anos.

Maia *et al.* (2014) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de estudos publicados de 1980 a abril de 2014 para avaliar os efeitos a longo prazo (>12 semanas) do metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) e confirmar a eficácia estabelecida em metanálises anteriores de estudos de curta duração. Foram incluídos sete estudos, sendo três Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), um ensaio aberto e três estudos

prospectivos naturalistas, que utilizaram escalas de avaliação para analisar a eficácia do metilfenidato na desatenção, impulsividade e hiperatividade. A idade média das crianças dos estudos variou de 8,2 a 9,7 anos.

7.1.2 Ensaio Clínico

Froehlich *et al.* (2014) realizaram um ECR do tipo *crossover*, duplo-cego, placebo-controlado com 93 crianças com TDAH de 7 a 11 anos de idade e que nunca utilizaram medicamentos estimulantes para o tratamento da doença. As médias de idade foram de 8,2 anos (DP=1,2) no grupo que recebeu o metilfenidato (n=47) e de 8 anos (DP=1,2) no grupo que recebeu o placebo (n=46). O objetivo do estudo foi de analisar os efeitos do metilfenidato sobre a produtividade e precisão no desempenho em matemática e também de investigar potenciais mediadores desses efeitos do medicamento sobre o desempenho. Os participantes realizaram uma tarefa matemática temporizada similar à sala de aula e duas tarefas neuropsicológicas (Tarefa “Go/No-Go” e “Child Attention Network Test”). Em seguida, participaram por quatro semanas de um ensaio randômico para o ajuste de dose, sendo três semanas com o uso de doses do metilfenidato de longa ação, metilfenidato com o Sistema Oral de Liberação Osmótica (OROS) de 18 mg, 27 mg e 36 mg para crianças com peso menor que 25 kg e de 18 mg, 36 mg e 54 mg para crianças com peso maior que 25 kg, e uma semana de placebo. Posteriormente, os participantes foram randomizados nos grupos placebo e metilfenidato e utilizaram por uma semana a dose ótima estabelecida previamente, e as tarefas foram repetidas dentro desse período. Utilizou-se a regressão linear para avaliação da associação entre o efeito atribuído ao metilfenidato e os resultados das tarefas matemáticas nas mudanças de produtividade e precisão.

Ramtvedt *et al.* (2014) conduziram um ensaio clínico do tipo *crossover* com 34 crianças, de 9 a 14 anos, com idade média de 11,3 anos (DP=1,5), com TDAH e que não usaram previamente estimulantes para o tratamento da doença. O objetivo do estudo foi o de avaliar se a disponibilidade do metilfenidato e da dextroanfetamina contribuía para minimizar os eventos adversos. Os participantes foram acompanhados por seis semanas, sendo que cada criança recebeu, por duas semanas, metilfenidato,

dextroanfetamina e placebo, respectivamente, com a finalidade de permitir uma comparação *head-to-head* com o uso dos dois estimulantes. Foram administrados comprimidos de placebo e de liberação imediata de metilfenidato 10 mg e de dextroanfetamina 5mg, sendo que a posologia foi padronizada para três vezes ao dia (manhã, almoço e tarde). Foram administrados comprimidos de baixa dose na primeira semana e de alta dose na segunda semana, seguindo o seguinte esquema: (i)metilfenidato de baixa dosagem (10 mg + 10 mg + 10 mg) e de alta dosagem (15 mg + 15 mg + 10 mg); (ii)dextroanfetamina de baixa dosagem (5 mg + 1 comprimido de placebo + 5 mg) e de alta dosagem (10 mg + 2 comprimidos de placebo + 10 mg); e (iii)placebo de baixa dosagem (1 comprimido três vezes ao dia) e alta dosagem (2 comprimidos três vezes ao dia). Foram avaliados os eventos adversos por meio da Escala de Efeitos Adversos de Barkley (SERS), preenchida pelos pais, com o uso do metilfenidato, da dextroanfetamina e do placebo em uma distribuição randômica em sequência contrabalanceada, sendo realizadas tanto análises do grupo das crianças quanto análises individuais. As análises do grupo utilizaram o Teste de Friedman para comparar as médias dos grupos e naquelas significativas foram feitas comparações por pares utilizando-se o teste de Wilcoxon. Foram também calculadas as prevalências dos “sintomas”, nesse caso efeitos provenientes naturalmente do curso da doença ou relacionados ao tipo de tratamento recebido pela criança. Nas análises individuais, utilizou-se os escores da escala SERS e foram avaliados o número de eventos adversos e a gravidade dos mesmos para cada criança com o estimulante relacionado que mais reduziu os sintomas da doença. Avaliou-se também o número total de eventos adversos com o uso de cada estimulante em 18 crianças em que o tratamento com os dois medicamentos se relacionou com a melhora (redução) dos sintomas do TDAH.

Garg, Arun e Chavan (2014) conduziram um ECR para comparar a eficácia e a tolerabilidade à curto prazo do metilfenidato e da atomoxetina em crianças com idade de 6 a 12 anos com TDAH de moderado a severo. Os participantes foram randomizados entre dois grupos: (i) metilfenidato de liberação imediata 0,2 a 1 mg/kg/dia, uma ou duas vezes ao dia e (ii) atomoxetina 0,5 a 1,2 mg/kg/dia, uma ou duas vezes ao dia. A dose foi ajustada conforme a resposta e a tolerabilidade do participante. Os participantes foram acompanhados por 8 semanas e as medidas de

desfecho primário foram: melhoria de sintomas avaliados através do *Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale (VADPRS)*, e a porcentagem de pacientes que apresentaram efeitos adversos quanto à tolerabilidade. Os desfechos secundários foram: melhoria dos sintomas avaliados pelo *Vanderbilt ADHD Diagnostic Teacher Rating Scale (VADTRS) Proforma* e pelo *Clinical Global Impressions Severity Scal (CGI-S)*, mudanças na frequência cardíaca, pressão arterial, peso e exames laboratoriais dos pacientes para avaliação da tolerabilidade. Foram incluídas 33 crianças no grupo do metilfenidato e 36 no grupo da atomoxetina, sendo que 26 e 25 completaram o período de estudo, respectivamente. Em curto prazo a atomoxetina se mostrou comparável em eficácia e tolerabilidade ao metilfenidato.

Santisteban *et al.* (2014), conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR) para determinar se existiam diferenças significativas no efeito dose-resposta dos medicamentos de liberação prolongada de dextetilfenidato (d-MFD) e de sais mistos de anfetamina (ANF) na avaliação objetiva do sono. Foram avaliados os efeitos de três doses (10, 20, 25/30 mg) de cada medicamento e do placebo, utilizando a actigrafia, em um desenho duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, *crossover* e de dose-resposta. O tempo total de tratamento foi de 8 semanas, sendo que os participantes deveriam tomar o medicamento todo dia, com o café da manhã. O parâmetro tempo real de sono (TRS) foi utilizado como uma medida da duração média do sono, o qual foi considerado como a quantidade de tempo em minutos entre o início e o término do sono. Os parâmetros início do sono (IS) e término do sono (TS) foram utilizados como medidas do horário do sono. Foram incluídas 37 crianças e adolescentes (10 a 17 anos) nas análises, com idade média de 11,6 anos (DP=1,956), sendo que 73% delas eram do sexo masculino.

Wigal *et al.* (2014) conduziram um ECR placebo-controlado, com o objetivo de avaliar o tempo de início e de eficácia ao longo de 12 h de uma formulação multicamadas de liberação prolongada (MFD-MLR), em crianças de 6 a 12 anos de idade com TDAH, em um laboratório análogo a uma sala de aula. As crianças deveriam ser virgens de tratamento para a doença ou inadequadamente tratadas. Os participantes foram tratados com MFD-MLR (15, 20, 30 ou 40 mg) ou com placebo, em um estudo de

desenho *crossover*. Inicialmente, os participantes recebiam uma dose de 15 mg diários de MFD-MLR, sendo que a dose foi otimizada para cada indivíduo. Após esse período, os indivíduos foram randomizados para duas sequências, de uma semana cada, de placebo e da dose otimizada de MFD-MLR. O medicamento foi administrado 1 vez ao dia, antes das 10 horas da manhã. Após o final de cada semana, eram realizados testes, pré e pós-dose (1 a 12 horas), relativos aos sinais vitais, a testes de matemática, hiperatividade e desatenção. Cerca de 30 dias após o término do tratamento, os participantes foram acompanhados por telefone para avaliar a ocorrência de efeitos adversos. O desfecho primário foi o comportamento em sala de aula, avaliado por meio da média do escore total do teste de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham (SKAMP), que avalia a existência de problemas em comportamentos específicos em sala de aula. Os desfechos secundários foram: (i) a duração da eficácia do MFD-MLR, avaliada pelo SKAMP; (ii) o escore do teste de *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP), que avalia a performance em matemática por meio de um teste ajustado de 10 min, que considera o número de tentativas e de problemas resolvidos corretamente; (iii) o escore da escala *ADHD Rating Scale, Version 4* (ADHD-RS-IV), respondida pelos médicos, que avalia os sintomas de desatenção e impulsividade-hiperatividade; (iv) segurança e (v) tolerabilidade. A escala CGI-S, completada pelos médicos, foi utilizada como uma medida da mudança na gravidade do transtorno. Foram incluídas 22 crianças, com idade média de 8,8 anos. Dois participantes foram eliminados devido a desvios em relação ao protocolo do estudo, permanecendo 20 crianças nas análises realizadas. O MFD-MLR provocou uma redução significativa nos sintomas de TDAH, a partir de uma hora até cerca de 12 horas ou mais após a administração do medicamento. Não houve relato de eventos adversos graves.

Bédard *et al.* (2015) realizaram um ECR, duplo-cego e do tipo *crossover* em 102 jovens de 6 a 17 anos, com média de idade de 10,5 anos (DP=2,7 anos) com TDAH. O estudo avaliou os efeitos da atomoxetina e do metilfenidato, com o Sistema Oral de Liberação Osmótica (OROS), no controle inibitório e na atenção utilizando o *Conners' Continuous Performance Test II Version 5* (Conners' CPT-II). O teste é uma tarefa visual computadorizada para avaliação da atenção sustentada, que inclui: erros de omissão, tempo de reação para as respostas corretas e variabilidade do tempo de reação, e por

erros de comissão, que foram utilizados para avaliar a resposta inibitória. Todos os participantes foram tratados com os dois medicamentos que foram administrados pela manhã: duas cápsulas de metilfenidato OROS ou placebo e duas ou três cápsulas de atomoxetina, conforme peso da criança, ou placebo. As doses foram otimizadas considerando-se duas semanas da dose mais efetiva, sendo que foi seguido um algoritmo pré-estabelecido. Foram utilizadas quatro doses diferentes para cada medicamento: (i) metilfenidato OROS 18 mg, 36 mg, 54 mg e 72 mg; e (ii) atomoxetina 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,4 mg/kg e 1,8 mg/kg. As medidas do controle inibitório e da atenção foram obtidas na linha de base e após o período de *washout* e pós-tratamento com a aplicação do Conner's CPT-II, pelos *T-scores*. Utilizou-se também ANOVA nas análises de potenciais diferenças de efeitos entre os dois medicamentos e de suas medidas de atenção e controle inibitório.

7.1.3 Estudos Econômicos

Gilmore e Milne (2001) realizaram uma revisão não sistemática e uma análise de custo-utilidade (ACU) comparando o metilfenidato com placebo no tratamento do TDAH em crianças de 6 a 12 anos. O estudo teve como objetivo avaliar a efetividade e o custo-efetividade do metilfenidato no tratamento de crianças com TDAH diagnosticadas conforme o CID-10. Os dados sobre efetividade foram de 15 estudos publicados entre 1985 e 1997. Os dados da revisão de literatura foram utilizados para estimar a qualidade de vida dos pacientes antes e depois do tratamento. Essas estimativas foram modeladas utilizando o *Index of Health Related Quality of Life* (IHRQL), e as mudanças na qualidade de vida foram obtidas pelas diferenças entre o pré-tratamento e o pós-tratamento. A medida de mudança na qualidade de vida foi utilizada para calcular Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) ganhos.

Donnelly *et al.* (2004) realizaram uma análise de custo-utilidade para analisar custo-efetividade da dexanfetamina e do metilfenidato no tratamento do TDAH em crianças de 4 a 17 anos em comparação com a prática clínica da Austrália. A evidência de efetividade foi obtida a partir de uma síntese de estudos publicados entre 1981 e 2001. Foi realizada uma metanálise de ECR com a dexanfetamina e metilfenidato para

determinar o ganho em saúde e os tamanhos dos efeitos foram transformados em utilidades. Utilizando a Prática Clínica como comparador, as Razões de Custo-Efetividade Incrementais (RCEIs) foram calculadas como o custo por Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs) evitados.

Narayan e Hay (2004) realizaram um estudo econômico para avaliar o uso do metilfenidato e sais de anfetamina e dextroanfetamina como primeira linha de tratamento do TDAH. Para análise da efetividade, os dados foram obtidos de estudos publicados entre 1991 e 2002 e os dados sobre custos de estudos publicados entre 2001 e 2002. Os autores consideraram para a análise de custo-efetividade uma criança de 9 anos com 28kg e com TDAH sem complicações. Utilizou-se um modelo de árvore de decisão para estimar os custos e benefícios relacionados com as três intervenções: metilfenidato, sais de anfetamina e dextroanfetamina e o não tratamento. Foram avaliados os custos diretos utilizando-se o QALYs ganho para cada intervenção e foram utilizados os *utilities* do estudo de Gilmore e Milne (2001). Os autores consideraram o tempo de análise do tratamento de um ano. Todas as decisões sobre os tratamentos foram finalizadas para cada paciente dentro de 6 meses e os resultados obtidos foram extrapolados para um ano.

Faber *et al.* (2008) realizaram um estudo para estimar o custo-efetividade do sistema oral de liberação osmótica de metilfenidato de ação prolongada para o tratamento do TDAH em pacientes jovens (8 a 18 anos) que tiveram uma resposta efetiva, porém subótima no uso do metilfenidato de liberação imediata. Foi desenvolvido um modelo de Markov para obter a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI). A análise abrangeu 10 anos com um ciclo de Markov de um dia. Os custos incluíram aqueles com os medicamentos, as consultas, intervenções de tratamento (como a educação psicológica e treinamento dos pais) e custos adicionais para atender à educação especial. O QALYs foi utilizado como medida de efetividade. Os dados clínicos foram retirados da literatura médica e de um painel de especialistas com três pediatras e dois psiquiatras infantis experts em TDAH. Considerou-se um tratamento com metilfenidato de três vezes ao dia com uma dose diária de 21,4mg aos 8 anos de idade e uma dose diária de 49,6mg aos 18 anos. Os autores assumiram um aumento linear da dose no

período de 10 anos. A dose diária do metilfenidato-OROS foi estabelecida com base no aumento da dose do metilfenidato de liberação imediata em 20% conforme estabelecido em bula do medicamento metilfenidato-OROS (Concerta®).

Três estudos econômicos avaliaram o uso da atomoxetina (Cottrell *et al.*, 2008; Hong *et al.*, 2009; Prasad *et al.*, 2009) em crianças com TDAH em comparação com o metilfenidato de liberação imediata e prolongada, OROS e a dextanfetamina. Os três estudos utilizaram um modelo econômico com os processos de Markov para realizar a avaliação econômica e dois estudos foram financiados pela mesma indústria farmacêutica (Cottrell *et al.*, 2008; Hong *et al.*, 2009).

Cottrell *et al.* (2008) e Prasad *et al.* (2009) realizaram avaliações econômicas com o objetivo de examinar o custo-efetividade da atomoxetina no Reino Unido para o tratamento de crianças com TDAH em comparação com o metilfenidato de liberação imediata e prolongada, dextanfetamina e o não tratamento. Foram realizadas comparações por diferentes subgrupos de pacientes, levando-se em consideração as alternativas terapêuticas disponíveis para eles, dependendo do seu histórico medicamentoso e se o uso de estimulantes era contraindicado pelas comorbidades existentes. O modelo econômico foi desenvolvido para comparar os custos e benefícios dos algoritmos medicamentosos que incluem a atomoxetina com outros algoritmos medicamentosos para o tratamento do TDAH. Os resultados do modelo foram apresentados considerando-se o QALY da atomoxetina em relação ao tratamento disponível para cada população de pacientes. Hong *et al.* (2009) realizaram um estudo com as mesmas características de Cottrell *et al.* (2008) e Prasad *et al.* (2009), entretanto o estudo foi realizado na Espanha e teve como comparadores à atomoxetina, o metilfenidato de liberação imediata e prolongada.

7.2 Resultados de eficácia, segurança e custo-efetividade

Um resumo dos resultados das revisões sistemáticas, dos ensaios clínicos e dos estudos econômicos incluídos foi esquematizado nas tabelas 2, 3 e 4, respectivamente, e os resultados detalhados são apresentados adiante nas tabelas 5 a 11, segundo os desfechos avaliados.

Tabela 2. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados dos resultados das Revisões Sistemáticas.

Estudos	Principais desfechos								
	Eficácia						Segurança		
	Comportamento em sala de aula na execução de tarefas	Desempenho escolar - Produtividade em sala de aula	Desempenho escolar	Sintomas do TDAH			Cognição	Comportamento social	Eventos Adversos
				Desatenção	Impulsividade	Hiperatividade			
MFD vs. Placebo									
Pietrzak <i>et al.</i> , 2006	-	-	-		-		Favorece MFD	-	-
Antes tratamento vs. Pós- tratamento (MFD)									
Van der Oord <i>et al.</i> , 2008	-	-	Não favorece MFD		Favorece MFD		-	Favorece MFD	-
Maia <i>et al.</i> , 2014	-	-	-	NS	Favorece MFD ¹				NA
MDF vs. ANF									
Faraone e Buitelaar, 2010	-	-	-		Favorece ANF		-	-	-
MFD baixa dose vs. Placebo									
Prasad <i>et al.</i> , 2013	Favorece MFD baixa dose	Favorece MFD baixa dose	-		-		-	-	-
MFD baixa dose vs. MFD alta dose									
Prasad <i>et al.</i> , 2013	Favorece MFD alta dose	NS	-		-		-	-	-
MFD alta dose vs. Placebo									
Prasad <i>et al.</i> , 2013	Favorece MFD alta dose	Favorece MFD alta dose	-		-		-	-	-
MFD longa ação vs. MFD curta ação									
Punja <i>et al.</i> , 2013	-	-	-	NS	NS	Favorece MFD longa ação ²	-	-	NA
					Favorece MFD ação curta ¹				

¹No resultado da avaliação realizada pelos Pais; ²No resultado da avaliação realizada pelos Professores; MFD: Metilfenidato; ANF: Anfetamina; NS: estatisticamente não significante; NA; Não se Aplica (resultados descritivos, sem análises estatísticas).

Tabela 3. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados dos resultados dos Ensaios Clínicos.

Estudos	Principais desfechos					
	Comportamento em sala de aula na execução de tarefas	Eficácia			Segurança	
		Sintomas do TDAH			Cognição	Eventos Adversos
		Desatenção	Impulsividade	Hiperatividade		
MFD vs. Placebo						
Froehlich <i>et al.</i> , 2014	Favorece MFD		-	-	-	
Wigal <i>et al.</i> 2014 ¹	Favorece MFD		Favorece MFD	-	NA ³	
MFD vs. d-ANF						
Ramtvedt <i>et al.</i> 2014	-		-	-	Favorece MFD	
MFD vs. ATX						
Garg, Arun e Chavan, 2014	-		Favorece MFD e ATX ⁴	-	Favorece MFD e ATX ⁴	
Bédard <i>et al.</i> 2015 ²	-		-	NS	-	
d-MFD vs. ANF						
Santisteban <i>et al.</i> , 2014	-		-	-	Desfavorece d-MFD e ANF	

¹Metilfenidato de liberação prolongada; ²Metilfenidato com o Sistema Oral de Liberação Osmótica; ³Perfil de segurança do Metilfenidato similar ao já conhecido; ⁴Não houve diferença estatística entre os dois medicamentos, sendo que ambos se relacionaram com a melhoria dos sintomas do TDAH e apresentaram tolerabilidades similares MFD: Metilfenidato; d-ANF: Dextroanfetamina; ATX: Atomoxetina; d-MFD: Dextrometilfenidato; ANF: Anfetamina; NS: estatisticamente não significante; NA: Não se Aplica.

Tabela 4. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados dos resultados dos Estudos Farmacoeconômicos

	Estudos Farmacoeconômicos				
	Gilmore e Milne, 2001	Donnelly <i>et al.</i> , 2004	Narayan e Hay, 2004	Faber <i>et al.</i> , 2008	Cottrell <i>et al.</i> , 2008; Hong <i>et al.</i> , 2009; Prasad <i>et al.</i> , 2009
Comparadores	MFD vs. Placebo	MFD vs. DEX	MFD vs. DEX/ANF	MFD OROS vs. MFD-LI	MFD-LI vs. ATX
Resultados de custo-efetividade	Favorece MFD	Favorece DEX	Favorece DEX/ANF	Favorece MFD OROS	Favorece ATX

MFD: metilfenidato; MFD-LI: metilfenidato de liberação imediata; OROS: Sistema Oral de Liberação Osmótica; DEX: dexanfetamina; ANF: anfetamina; ATX: Atomoxetina.

7.2.1 Revisão Sistemática

7.2.1.1 Comportamento em sala de aula na execução de tarefas

Prasad *et al.* (2013) avaliaram esse desfecho em 18 estudos e com a exceção de um estudo, o uso do metilfenidato foi eficaz na melhora dos comportamentos em sala de aula na execução de tarefas, que é o período de tempo durante os intervalos observados que as crianças passam em atenção a sua tarefa. Na metanálise de nove estudos, observou-se o aumento da média do efeito da atenção voltada para a tarefa, tanto para o metilfenidato de baixa dose quanto de alta dose em comparação com o placebo. Em comparação com o metilfenidato de baixa dose, o metilfenidato de alta dose demonstrou aumento da média do efeito da atenção à tarefa durante os intervalos observados em sala de aula.

7.2.1.2 Desempenho escolar

Na revisão conduzida por Van der Oord *et al.* (2006), quatro estudos continham resultados relacionados ao desempenho escolar, sendo que todos eles utilizaram a criança como informante. O metilfenidato não demonstrou melhoras no desempenho escolar após o tratamento. Três estudos mostraram tamanho de efeito (ES – *Effect Size*) de negativo a pequeno (-0,23; 0,13; 0,24) e um estudo mostrou ES grande (1,24). O ES médio desses estudos foi pequeno, com distribuição heterogênea.

No estudo de Prasad *et al.* (2013), a metanálise demonstrou que o desempenho escolar por meio da produtividade em sala de aula foi maior nas crianças que fizeram uso tanto do metilfenidato de baixa dose quanto o de alta dose em comparação com o placebo. Entretanto, não houve efeito significativo entre o uso do metilfenidato em comparação com o placebo na precisão das tarefas realizadas pelas crianças. A metanálise comparando a baixa dose de MFD com a alta dose não demonstrou diferença significativa entre essas doses na produtividade do trabalho. Três estudos fizeram comparações entre o tratamento com metilfenidato e formulações de sais de anfetamina, sendo que houve diferenças entre esses dois medicamentos somente em um estudo em que o MFD demonstrou menor tempo tanto de ação do medicamento

quanto para atingir o pico máximo do fármaco em relação aos sais mistos de anfetamina. Não houve diferenças entre os medicamentos em relação à execução de tarefas e desempenho escolar. Dois estudos avaliaram os efeitos do metilfenidato e da dexanfetamina e apenas um demonstrou diferenças entre os medicamentos, sendo que os participantes do estudo que utilizaram dexanfetamina tentaram solucionar mais questões aritméticas em relação a aqueles em uso do metilfenidato.

7.2.1.3 Desatenção, Impulsividade e Hiperatividade

Na revisão conduzida por Van der Oord *et al.* (2008), o tratamento com metilfenidato mostrou melhora significativa desses sintomas. O tratamento com metilfenidato obteve melhorias largas para pais e professores. O ES obtido para cada estudo teve uma distribuição heterogênea tanto para os pais como para os professores. Os ES dos professores foram significativamente maiores do que os ES para os pais ($Q=12.73$; $p\leq 0.01$). Não houve correlação significativa entre a duração do tratamento e o ES.

No estudo conduzido por Faraone e Buitelaar (2010), a diferença da média padronizada (SMD) obtida para a anfetamina foi significativamente maior que o SMD obtido para o metilfenidato nos sintomas totais do TDAH (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e na hiperatividade-impulsividade. Em relação à desatenção, não foi possível realizar uma comparação estatística entre o SMD obtido para a anfetamina e o metilfenidato, pois apenas um estudo utilizou a anfetamina nesse desfecho. Entretanto, o SMD obtido para esse único estudo de anfetamina foi maior do que aquele obtido para o SMD dos estudos de metilfenidato, com pequena sobreposição entre os intervalos de confiança. O pequeno aumento da eficácia da anfetamina em relação ao metilfenidato também pôde ser visto utilizando o número necessário para tratar (NNT, *number need to treat*). Para os estudos de anfetamina, o NNT foi 2,0 (IC 95% = 1,7;2,2) e para o metilfenidato de 2,6 (IC95% = 2,4;2,8).

Punja *et al.* (2013) incluíram 13 ECR, sendo que quatro estudos utilizaram o metilfenidato de liberação prolongada de primeira geração, cinco estudos o metilfenidato de liberação prolongada de segunda geração e quatro estudos utilizaram o metilfenidato com o Sistema Oral de Liberação Osmótica (OROS). Todos os estudos,

com a exceção de dois, utilizaram escalas respondidas por pais e professores para avaliar os sintomas do TDAH (desatenção, impulsividade e hiperatividade). A metanálise de cinco estudos que utilizaram a avaliação dos pais quanto à desatenção/hiperatividade não demonstrou diferenças significativas entre as formulações de MFD, entretanto a heterogeneidade foi alta (83%). Nas subanálises pelo tipo de formulação de longa ação encontrou-se diferenças significativas entre a formulação de curta ação e as formulações de MFD de segunda geração e OROS. Na subanálise com o grupo da segunda geração o resultado favoreceu o MFD de curta ação (SMD=0,42, IC 95%: 0,17; 0,68) e no subgrupo OROS obteve-se resultado favorável a forma de longa ação (SMD=-0,35, IC 95%: -0,52; -0,17). Quanto ao desfecho atenção, nas avaliações de pais e professores não houve diferenças significativas entre as formulações. Quanto ao desfecho da hiperatividade, as metanálises de três estudos com as avaliações dos professores demonstraram resultados que favoreceram a formulação de ação curta do metilfenidato (SMD=0,29, IC 95%: 0,05; 0,52). Em relação à hiperatividade/impulsividade, as metanálises das avaliações dos pais de três estudos incluídos demonstraram resultados significativos e favoráveis à formulação de ação longa (SMD=-0,30, IC 95%: -0,51; -0,08).

Maia *et al.* (2014) avaliaram o uso do metilfenidato em estudos com desenhos diferentes (ECR, ensaio aberto e estudos prospectivos naturalísticos) e que utilizaram escalas de avaliação por pais e professores na desatenção e impulsividade/hiperatividade das crianças com TDAH. Apesar de os autores terem obtidos resultados favoráveis ao uso do metilfenidato com melhoria desses sintomas principais do transtorno, tanto na avaliação dos pais quanto dos professores a heterogeneidade foi de moderada a alta, mesmo nas análises avaliadas separadamente. Após análise de sensibilidade com a retirada de um estudo de cada vez, a heterogeneidade da avaliação dos pais na desatenção não modificou substancialmente. Contudo, a exclusão de um estudo (MTA Cooperative Group, 1999) modificou a heterogeneidade de moderada para baixa ($I^2 < 25\%$) na avaliação dos pais quanto a impulsividade/hiperatividade. A heterogeneidade dos estudos das avaliações dos professores, após a exclusão desse estudo, também levou a um decréscimo na

heterogeneidade de alta para baixa (desatenção) e de alta para moderada (impulsividade/hiperatividade).

7.2.1.4 Cognição

Na revisão conduzida por Pietrzak *et al.* (2006), 63,5% dos estudos incluídos identificaram melhorias em algum aspecto da função cognitiva, após o tratamento com metilfenidato. Quando mais de uma condição de tratamento foi estudada, os efeitos obtidos com altas doses foram mais consistentes na atenção/vigilância, memória e tarefas relacionadas aos trabalhos de memória, enquanto que os efeitos obtidos para as doses altas e baixas foram notados nas tarefas de planejamento/flexibilidade cognitiva, controle inibitório, nomeação e velocidade motora. Alguns estudos que administraram doses múltiplas de metilfenidato também notaram uma relação dose-resposta quadrática na performance em testes de controle inibitório. Altas taxas de resposta positiva ao tratamento com metilfenidato foram observadas nas tarefas de movimento ocular sacádico (83,3%), planejamento e flexibilidade cognitiva (71,4%), atenção/vigilância (70,6%) e controle inibitório (69,7%). As taxas de efeitos significativos do medicamento observados nos testes de memória de curto e longo prazo foram relativamente mais baixas (53,8%). Apenas 50% dos estudos que investigaram os efeitos do tratamento com metilfenidato nas tarefas que mensuravam o trabalho de memória ou atenção dividida detectaram alguma melhora.

7.2.1.5 Comportamento social

Na revisão conduzida por Van der Oord *et al.* (2008), o uso do metilfenidato demonstrou melhora significativa após o tratamento nas avaliações realizadas pelos pais e professores. Um estudo teve a criança como informante e obteve ES baixo (0,19). Três estudos tiveram os pais como informantes com ES de alcance mediano (0,57; 0,64 e 0,62) e comparáveis entre si. A média ponderada do ES obtida para esses três estudos foi de alcance mediano e distribuída homogeneamente. Quatro estudos utilizaram os professores como informantes e os ES foram menos consistentes em relação aos estudos com a avaliação dos pais. Dois estudos obtiveram ES moderado

(0,76; 0,70) e os outros dois obtiveram ES alto (1,63; 1,02). A média ponderada do ES para os quatro estudos foi alta (1,03), com distribuição homogênea. Os ES para os professores foram significativamente mais altos do que para os pais ($Q=7.40$; $p\leq 0.01$). Não foi feita a correlação entre a duração do tratamento e o ES para o comportamento social.

7.2.1.6 Eventos adversos

No estudo de Punja *et al.* (2013), foram relatados 42 eventos adversos em onze estudos, sendo que anorexia, dor de cabeça, dor abdominal e insônia foram relatadas tanto no uso da formulação de curta ação quanto na de longa ação. As formulações de longa ação apresentaram ligeiramente mais relatos de eventos adversos ($n=578$) do que as de ação curta ($n=566$), e esses eventos foram expressos em termos da diferença de risco (RD), utilizando-se as incidências dos eventos adversos com o uso de cada formulação.

Maia *et al.* (2014) observaram que os eventos adversos não foram claramente relatados na maioria dos estudos e que três estudos mensuraram efeitos adversos por meio de uma escala, e interrupção do tratamento devido a esses eventos.

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Pietrzak <i>et al.</i> (2006)	Revisão sistemática	EFICÁCIA	%>50% favorece MFD
	Crianças com TDAH	<u>MFD vs. placebo</u>	
	40 estudos incluídos	Domínio da função cognitiva	% estudos resposta positiva
		Movimento ocular sacádico (6 estudos)	83,3
		Função executiva (planejamento/flexibilidade cognitiva) (7 estudos)	71,4
		Atenção/vigilância (17 estudos)	70,6
		Função executiva (controle inibitório/ reposta inibitória) (33 estudos)	69,7
		Memória (12 estudos)	58,3
		Função executiva (trabalho de memória/ atenção dividida) (8 estudos)	50,0
		Nomeação (4 estudos)	50,0
		Velocidade de controle motor (2 estudos)	50,0
		Tempo de reação velocidade psicomotora (6 estudos)	33,3
		Função executiva (discriminação do tempo) (1 estudo)	0,0
		Total	63,5
Limitações: Emprego de instrumentos com efeito de prática conhecido (efeito produzido pela administração repetida do instrumento). Consequentemente, não está claro se a melhoria cognitiva é relativa à resposta ao medicamento ou ao efeito da prática.			
MFD; metilfenidato.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Van der Oord <i>et al.</i> (2008)	Revisão sistemática com metanálise	EFICÁCIA <u>Antes tratamento vs. MFD pós tratamento</u>	ES>0,5 favorece MFD
	Crianças com TDAH		
	15 estudos Incluídos que avaliaram o MFD	Desatenção, Impulsividade e Hiperatividade	
		Avaliação pelos pais (15 estudos)	ES=1,53 (1,23-1,82), $p \leq 0,01$ Q-stat= 40,40; $p \leq 0,01$
		Avaliação pelos professores (13 estudos)	ES=1,83 (1,43-2,12), $p \leq 0,01$ Q-stat= 64,22; $p \leq 0,01$
		Comportamento social	
		Avaliação pelos pais (3 estudos)	ES =0,62 (0,42-0,83), $p \leq 0,01$ Q-stat=0,06; NS
		Avaliação pelos professores (4 estudos)	ES =1,06 (0,69-1,43), $p \leq 0,01$ Q-stat=6,47; NS
		Desempenho acadêmico	
		Avaliação pela criança (4 estudos)	ES =0,33 (-0,14-0,81), $p \leq 0,01$ Q-stat=11,52, $p \leq 0,01$
Limitações: comparação feita antes do tratamento e após o tratamento com o uso do MFD. Só foram feitas buscas na língua inglesa. Sete dos 26 estudos incluídos tiveram perda superior a 20%, sendo que um dos estudos teve uma perda de 43%. Houve heterogeneidade. Tentativa de explicação pela duração do tratamento nos sintomas TDAH. Não houve correlação significativa entre a duração do tratamento e o ES.			
MFD: metilfenidato; IC: Intervalo de confiança; ES; tamanho de efeito, Teste de Cohen; Q-stat:Teste de homogeneidade			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Faraone e Buitelaar (2010)	Revisão sistemática com metanálise.	EFICÁCIA	$SMD_{MFD} > SMD_{ANF}$ Favorece MFD
	18 ECR que avaliaram o MFD (MFD, MFD OROS, MFD-MR, MFD-LA, d-MFD, MFD-T)	<u>MDF vs. Anfetamina</u>	
	5 ECR que avaliaram anfetamina (d-ANF; MANF; d-ANF-ER; ANF-XR; LIS)	Desatenção, hiperatividade e impulsividade	
		MFD vs. placebo (57 SMD)	$SMD = 0,77; I^2 = 45,4\%, p < 0,001$
		ANF vs. placebo (16 SMD)	$SMD = 1,03; I^2 = 74,5\%, p < 0,001$
		ANF vs. MFD	$1,03 \text{ vs. } 0,77, t(19) = 2,5, p = 0,02$
		Desatenção	
		MFD vs. placebo (8 SMD)	$SMD = 0,84; I^2 = 0,0\%, p = 0,83$
		ANF vs. placebo (1 SMD)	$SMD = 1,52^*$
		Hiperatividade-impulsividade	
		MFD vs. placebo (10 SMD)	$SMD = 0,91; I^2 = 68,5\%, p = 0,001$
		ANF vs. placebo (7 SMD)	$SMD = 1,20; I^2 = 0,0\%, p = 0,52\%$
		ANF vs. MFD	$1,20 \text{ vs. } 0,91, t(7) = 3,5, p = 0,01$
Limitações: Só inclui estudos publicados na língua inglesa e poucos estudos que avaliaram a anfetamina. Intervalo de Confiança presente no gráfico, mas não informado numericamente. Heterogeneidade substancial para o SMD da anfetamina e do metilfenidato. Comparações indiretas, financiado pela Shire Development. Houve pouca uniformidade nos parâmetros relacionado ao desenho do estudo para acessar a eficácia.			
MFD: metilfenidato; OROS: ação prolongada; MR: liberação modificada; LA: longa ação; d-MFD: dextroamilfenidato; T: transdérmico; ANF: anfetamina; d-ANF: dextroanfetamina; MANF: sais mistos de anfetamina; ER: liberação prolongada; XR: liberação prolongada; LIS: lisdexanfetamina; SMD: diferença da média padronizada			
*Não realizado o teste de heterogeneidade, pois havia apenas um estudo nesse desfecho para a anfetamina			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Punja <i>et al.</i> (2013)	Revisão Sistemática com metanálise	EFICÁCIA	SMD<0 favorece MFD longa ação
	Crianças com TDAH	<u>MFD longa ação vs MFD curta ação</u>	
	8 ECR incluídos	Desatenção/hiperatividade	
		Avaliação pelos pais (5 ECR)	SMD=-0,14 (-0,50; 0,22)* I ² =83%*
			SMD=0,42 (0,17; 0,68)**
			SMD=-0,35 (-0,52; -0,17)**
		Avaliação pelos professores (4 ECR)	SMD=-0,01 (-0,16; 0,15) I ² =0%, p=0,89
		Desatenção	
		Avaliação pelos pais (3 ECR)	SMD=-0,12(-0,31;0,06) NS I ² =0% NS
		Avaliação pelos professores (4 ECR)	SMD=0,07 (-0,11; 0,24)* NS I ² =0% NS
		Hiperatividade	
		Avaliação pelos pais (2 ECR)	SMD=-0,01 (-0,28; 0,25) NS I ² =0% NS
		Avaliação pelos professores (3 ECR)	SMD =0,29 (0,05; 0,52) p=0,02 I ² = 0% NS
		Hiperatividade/impulsividade	
		Avaliação pelos pais (3 ECR)	SMD=-0,30 (-0,51; -0,08) p= 0,007; I ² =0% NS
		Avaliação pelos professores (2 ECR)	SMD=-0,00 (-0,24; 0,24) NS I ² =0% NS
Limitações: Presença de alta heterogeneidade (I ² >75%) em uma metanálise e valores de p não apresentados em duas análises.			
*Valor de p não apresentado; **subanálises após alta heterogeneidade; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I ² : Heterogeneidade estatística; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa; MFD: Metilfenidato.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Punja <i>et al.</i> , 2013		SEGURANÇA	RD>0 Favorece MFD de longa ação
		<u>MFD longa ação vs MFD curta ação</u>	
		Eventos Adversos	Diferença de Risco (RD)
		Sistema Nervoso Central	
		Comportamento anormal	0.006
		Agitação	0.042
		Raiva	0.211
		Anorexia	0.019
		Ansiedade/nervosismo	-0.018
		Roer unhas	-0.037
		Chora com facilidade	0.024
		Deprimido/quieto	-0.148
		Labilidade Emocional	0.025
		Euforia	0.063
		Desmaio/Tontura	0.011
		Fadiga, sonolência	0.042
		Febre	0.021
		Melindroso	0.091
		Dor de cabeça	0.025
		Hiperfagia	-0.015
		Insônia/problema para dormir	0.009
		Irritabilidade	-0.035
		Pesadelos	-0.055
		Tristeza, infelicidade	-0.028
		Devaneios	-0.031
		Falar menos	-0.031
		Tics	-0.017
		Fraqueza	0.045
		Sistema Gastrointestinal	
		Dor abdominal/Dor de estômago	-0.010
		Diarreia	-0.029
		Boca seca	-0.014
		Dispepsia	0
		Vômitos, náuseas	0
		Sistema Respiratório	
		Tosse	-0.016
		Sintomas gripais/virais	-0.001
		Faringite	0.039
		Rinite	-0.025
		Outros	
		Lesões acidentais	-0.029
		Dores musculares	-0.045
		Polidipsia	0.053
		Prurido	0.056
		Efeitos rebotes	-0.011
		Incontinência urinária	-0.022

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Prasad <i>et al.</i> (2014)	Revisão Sistemática com metanálise	EFICÁCIA <u>MFD baixa dose* vs Placebo</u>	Θ>0 favorece MFD
	Crianças com TDAH	Comportamento em sala de aula na execução de tarefas (9 ECR)	Θ=9,72 (5,69; 13,76), p<0,01 I ² =92%, p = 0,01
	37 estudos incluídos que avaliaram o MFD	Produtividade de trabalho em sala de aula (9 ECR)	Θ=11.76 (9.63; 13.90), p<0,01 I ² =0% NS
		Precisão do trabalho realizado (8 ECR)	Θ=1,66 (-0,12; 3,43) NS I ² =0% NS
		EFICÁCIA <u>MFD baixa dose*</u> <u>vs. MFD alta dose**</u>	Θ>0 favorece MFD alta dose
		Comportamento em sala de aula na execução de tarefas (7 ECR)	Θ=2.96 (1,34; 4,59), p=0,0004 I ² =0%, NS
		Produtividade de trabalho em sala de aula (6 ECR)	Θ=2.04 (-2,43; 6,50), NS I ² =89%, p<0,01
		<u>MFD alta dose** vs. Placebo</u>	
		Comportamento em sala de aula na execução de tarefas (7 ECR)	Θ=14,04 (8.63; 19.44), p<0,01 I ² =83%, p<0,01
		Produtividade de trabalho em sala de aula (6 ECR)	Θ=14,04 (10,91;17,90), p<0,01 I ² =64%, p=0,02
Limitações: Comparação com placebo e presença de heterogeneidade substancial (I ² >50%) em quatro metanálises, que após ajuste só permaneceu um uma metanálise e não afetou a magnitude e direção dos resultados. Autores declararam potenciais conflitos de interesse devido a serviços prestados à indústria farmacêutica.			
*0,3mg/kg ou 10mg (dose fixa); **0,6mg/kg ou 17,5-20mg (dose fixa); ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I ² : Heterogeneidade estatística; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa; MFD: Metilfenidato.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas para tratamento de crianças com TDAH (conclusão)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Maia <i>et al.</i> (2014)	Revisão sistemática com mentanálise	EFICÁCIA <u>Antes tratamento vs. MFD pós</u> <u>tratamento</u>	SMD>0 favorece MFD
	Crianças com TDAH		
	7 estudos incluídos	Desatenção	
		Avaliações pelos pais	SMD= 0,96 (0,60; 1,32) I ² =80,1%, p=0,000
		Avaliações pelos professores	SMD= 0,98 (0,09; 1,86) I ² =91,6%, p=0,000
		Total	SMD= 0,97 (0,63; 1,31) I ² =84,8%, p=0,000
		Impulsividade/hiperatividade	
		Avaliações pelos pais	SMD= 1,12 (0,85; 1,39) I ² =64,9%, p=0,000 Exclusão estudo MTA I ² =7%, p=0,372
		Avaliações pelos professores	SMD= 1,25 (0,7; 1,81) I ² =83,0%, p=0,000
		Total	SMD= 1,17 (0,91; 1,43) I ² =75,7%, p=0,000
Limitações: Heterogeneidade de moderada (50%< I ² <75%) a alta (I ² >75%). O estudo apresentou limitações importantes como o número limitado de estudos incluídos (7) e o tipo de estudos presentes (ensaio aberto e estudos observacionais).			
MFD: Metilfenidato; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I ² : Heterogeneidade estatística; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa; SMD: diferença da média padronizada; MTA: the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD.			

7.2.2 Ensaio Clínico

7.2.2.1 Comportamento em sala de aula na execução de tarefas

No ensaio conduzido por Wigal *et al.* (2014), a média do escore total do SKAMP pós-dose da população que recebeu o MFD-MLR foi menor em relação aqueles indivíduos que receberam placebo, indicando menos sintomas do TDAH no comportamento em sala de aula, trabalho escrito e no comportamento geral na terapia com MFD-MLR. Em relação à duração do efeito do MFD-MLR, a média do escore total do SKAMP pós-dose da população que recebeu o medicamento foi menor em relação a população que recebeu placebo em cada um dos tempos avaliados, indicando uma duração de efeito igual ou superior à 12 horas ($p \leq 0,0261$). A média dos escores da subescala de desatenção e comportamento do teste de SKAMP foram menores para os indivíduos que receberam MFD-MLR do que para aqueles que receberam placebo, durante todos os tempos pós-dose avaliados. O aumento da produtividade em sala de aula foi demonstrado pela média dos resultados dos testes de matemática do PERMP durante todos os tempos pós-dose, os quais foram maiores para os participantes que recebiam MFD-MLR do que para aqueles que receberam placebo.

No estudo de Froehlich *et al.* (2014), que avaliou o desempenho em matemática, os participantes que utilizaram metilfenidato completaram 23 mais problemas de matemática comparados à linha de base enquanto que o grupo placebo completou 24 menos problemas em comparação à sua linha de base. O tamanho do efeito do metilfenidato foi de médio a largo, sendo que ele relacionou-se com o aumento da produtividade em matemática (Cohen's $d=0,72$). O uso do metilfenidato associou-se com a melhora na precisão das tarefas neuropsicológicas, bem como com a variabilidade do tempo de reação e o aumento dos tempos gastos nas realizações dessas tarefas. Observou-se que a melhoria na produtividade em matemática com o uso do metilfenidato pôde ser explicado, em parte, pelo tempo gasto na execução das tarefas (efeito mediado = 0,15, teste do efeito mediados = 2,79, $p < 0,01$) do que pelos parâmetros das tarefas neuropsicológicas, como o controle inibitório ou a variabilidade do tempo de reação.

Ramtvedt *et al.* (2014) observaram que nas análises do grupo de crianças, dos 17 itens da escala SERS os principais efeitos adversos foram insônia, diminuição do apetite, o comportamento de ficar com o olhar perdido ou sonhar acordado e a euforia / felicidade fora do comum. Os dois estimulantes se associaram com o agravamento da insônia, sendo o efeito maior para a dextroanfetamina em relação ao metilfenidato. Na comparação por pares, somente o metilfenidato em relação ao placebo apresentou associação com a diminuição significativa do apetite e com o comportamento de ficar com o olhar perdido ou sonhar acordado. Observou-se também que a insônia foi o “sintoma” mais prevalente ($p=0,008$) naqueles que utilizaram a dextroanfetamina em comparação ao placebo. A euforia/felicidade fora do comum também foi mais prevalente ($p=0,006$) naqueles que utilizaram a dextroanfetamina, porém em comparação com o uso do metilfenidato. Nas análises individuais entre as 31 crianças que tiveram a redução dos sintomas do TDAH com o uso de um estimulante ou com o uso dos dois, 13 participantes apresentaram efeitos adversos. Nos participantes que tiveram a melhor redução dos sintomas relacionados ao TDAH com o uso da dextroanfetamina ($n=13$), a média de eventos adversos foi de 1,2 enquanto naqueles com o uso do metilfenidato ($n=12$) essa média foi de 1,3 eventos adversos por criança. Em 18 crianças em que ambos os estimulantes se relacionaram com a diminuição dos sintomas da doença, observou-se uma diferença clínica nos escores (escores maiores ou iguais a 6) em sete crianças, sendo que o uso do metilfenidato relacionou-se com baixos escores de eventos adversos na maioria das crianças em comparação com o uso da dextroanfetamina.

7.2.2.2 Desatenção, Impulsividade e Hiperatividade

No estudo conduzido por Garg, Arun e Chavan (2014), tanto o metilfenidato como a atomoxetina produziram melhorias similares nos sintomas do TDAH, que foram relatadas após oito semanas de tratamento por pais e professores nas escalas utilizadas: escore total do VADPRS e escores de suas subescalas de desatenção e de hiperatividade e escore total do VADTRS. Nas análises entre os grupos, não houve diferença significativa entre o metilfenidato e a atomoxetina nas medidas das escalas utilizadas. Mais de 85% dos participantes do grupo metilfenidato e do grupo da

atomoxetina tiveram melhoria nos sintomas do TDAH, com redução maior ou igual a 25% no escore VADPRS. Observou-se melhora superior a 25% nesses escores a partir de 3 semanas de tratamento nos dois grupos.

No ensaio conduzido por Wigal *et al.* (2014), a média dos escores totais e das subescalas de desatenção e hiperatividade-impulsividade do ADHD-RS-IV foram mais baixos em participantes que receberam o MFD-LP do que naqueles que receberam placebo, indicando que houve redução nos sintomas de TDAH com a terapia medicamentosa.

7.2.2.3 Cognição

Bédard *et al.* (2015) observaram que os erros de comissão não melhoraram com o uso de nenhum dos dois medicamentos, apesar de os erros não serem elevados no estudo. Os autores também observaram os seguintes resultados favoráveis ao uso do metilfenidato em relação ao uso da atomoxetina: reduções dos erros de omissão maiores, tempo de reação maior e variabilidade do tempo de reação com maior impacto. Os dois medicamentos melhoraram os sintomas do TDAH comparando-se as fases pré e pós-tratamento, mas as mudanças na linha de base não se associaram com as mudanças nas medidas avaliadas pelo Conner's CPT-II. De forma geral, o tratamento com os dois medicamentos melhorou as medidas de atenção, mas não de controle inibitório, sendo que os efeitos positivos dessa melhoria, principalmente na variabilidade do tempo de reação, relacionaram-se ao uso do metilfenidato.

7.2.2.4 Eventos adversos

No ECR conduzido por Santisteban *et al.* (2014), a ANF e o d-MFD foram associados com um decréscimo na duração do sono, sendo que os participantes que recebiam doses mais altas de ambos os medicamentos tinham duração do sono mais curta em relação ao placebo, em decorrência de um IS mais tardio. Houve uma redução média estatisticamente significativa de 34 min na duração do sono quando comparadas a dose mais alta (25 ou 30 mg) e o placebo, e uma redução de 21 min entre a dose mais baixa (10 mg) e a dose mais alta. A duração média do sono para as doses mais altas foi

de 7h e 5 min. Não foram encontradas diferenças entre os medicamentos no início, na duração e no término do sono. Não houve diferenças significativas no número de despertares noturnos tanto na comparação entre os medicamentos ($F_{(1,36)}=1,786$; $p>0,05$) quanto na interação entre a dose e o medicamento ($F_{(1,36)}=3,798$; $p>0,05$). O efeito geral sobre o sono foi pequeno, entretanto ele pode ser clinicamente significativo na análise individual das crianças.

No estudo conduzido por Garg, Arun e Chavan (2014) não houve diferença significativa entre os dois grupos na ocorrência de efeitos adversos. A diminuição do apetite foi o evento adverso mais comum em ambos os grupos, sendo que o metilfenidato levou a uma redução de peso ligeiramente mais acentuada do que a atomoxetina. Dezoito pacientes (55%) do grupo do metilfenidato e vinte (56%) do grupo da atomoxetina apresentaram efeitos adversos durante o curso do estudo. Três pacientes em cada grupo saíram do estudo devido ao desenvolvimento de efeitos adversos classificados como severos pelos pais: irritabilidade, fadiga, sonolência, dor de cabeça e perda de apetite. Em oito semanas de tratamento, observou-se um aumento significativo da frequência cardíaca (7(9)/min e $p=0,021$) no grupo que utilizou a atomoxetina e uma redução significativa de peso (-0,576 (0,783); $p=0,001$) no grupo que utilizou o metilfenidato.

No ensaio conduzido por Wigal *et al.* (2014), não foram observados eventos de segurança diferentes daqueles já conhecidos ou esperados com o uso do medicamento. Os eventos adversos mais comuns (>10%) foram: diminuição do apetite, insônia, dor de cabeça, irritabilidade, tosse, congestão nasal, rinorreia, pirexia, otite média, dor abdominal e vômitos. No geral, os eventos adversos foram leves e moderados, sendo que nenhum evento adverso grave foi relatado. Outros eventos adversos, como os cardiovasculares, foram relatados de forma semelhante aos comumente encontrados com o uso dos medicamentos estimulantes no tratamento do TDAH, sendo autolimitados e não passíveis de intervenção.

Tabela 6. Síntese dos resultados de eficácia do estudo conduzido por Froehlich *et al.* (2014)

EFICÁCIA				
Parâmetro	Média (DP)		β	Valor p
	MFD (n=47)	Placebo (n=46)		
Mudança na produtividade matemática	23,4 (73,1)	-23,7 (55,5)	46,1	0,001
Mudança na precisão matemática	0,8 (8,2)	-0,9 (11,5)	1,7	NS
Mudança no tempo gasto (%) na atenção à tarefa	5,2 (14,4)	-5,7 (15,6)	10,9	0,001
Mudança na precisão da tarefa “Go/No-Go”	1,3 (12,9)	-7,7 (14,8)	9,0	0,002
Redução na variabilidade do tempo de reação	--28,4 (260,3)	136,1 (179,3)	-164,5	<0,001
Mudança na precisão da tarefa ANT	8,7 (12,9)	2,0 (12,3)	6,7	0,009
Redução na variabilidade do tempo de reação	-181,6 (347,1)	11,0 (184,8)	-192,7	<0,001
MFD: Metilfenidato; DP: Desvio Padrão; NS:Não Significante; ANT: “Child Attention Network Test”				

Tabela 7. Síntese dos resultados de segurança do estudo conduzido por Ramtvedt *et al.* (2014)

SEGURANÇA					
Análises do grupo de crianças					
Itens da escala SERS	Média (DP)			Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon
	PLA	DEX	MFD	Valor p	
Insônia	1,3(2,1)	3,2(3,3)	2,0(2,8)	<0,01	DEX> PLA; MFD> PLA; DEX>MFD
Diminuição do apetite	1,4(1,6)	2,4(2,5)	2,7(2,9)	0,02	MFD> PLA
Dor de estômado	0,4(0,7)	0,4(1,0)	0,8(1,7)	NS	NS
Dor de cabeça	0,7(1,2)	0,5(1,2)	0,9(2,1)	NS	NS
Tontura	0,4(1,0)	0,4(0,8)	0,4(1,3)	NS	NS
Náuseas	0,4(0,8)	0,7(1,4)	1,0(2,0)	NS	NS
Irritabilidade	2,8(2,3)	1,9(2,2)	2,2(2,6)	NS	NS
Tristeza	1,3(1,7)	1,0(1,8)	1,4(2,3)	NS	NS
Chora fácil	1,4(2,0)	1,2(2,1)	2,3(3,0)	NS	NS
Ansiedade	0,6(1,1)	0,5(1,3)	1,0(2,4)	NS	NS
Pesadelos	0,3(0,7)	0,2(0,5)	0,2(0,8)	NS	NS
Ficar com o olhar perdido ou sonhar acordado	0,9(1,3)	0,8(1,5)	0,3(0,7)	<0,01	MFD<PLA
Fala menos com outros	0,5(1,0)	0,4(0,7)	0,9(1,7)	NS	NS
Desinteressado em outras pessoas	0,5(1,0)	0,5(1,2)	0,7(1,6)	NS	NS
Tiques	0,4(1,0)	0,3(1,1)	0,4(1,3)	NS	NS
Sonolência	1,4(1,5)	1,2(2,0)	1,0(2,0)	NS	NS
Euforia/Feliz fora do comum	0,6(0,9)	1,2(2,1)	0,5(1,4)	0,02	NS
Análises individuais das crianças					
Crianças com diferenças clínicas válidas (escore≥6) - Escala de Efeitos Adversos de Barkley (SERS)					
ID do participante	Escore total dos eventos adversos			Estimulante associado com a melhoria dos sintomas do TDAH	
	DEX	MFD	Diferença Clínica entre os estimulantes		
3	9,0	0,0	MFD<DEX: 9,0	MFD	
22	19,0	0,0	MFD<DEX: 19,0	MFD	
28	9,0	3,0	MFD<DEX: 6,0	MFD	
29	4,5	43,0	DEX<MFD: 38,5	MFD	
33	0,0	30,5	DEX<MFD: 30,5	DEX	
10	10,0	0,0	MFD<DEX: 10,0	DEX=MFD	
21	7,5	0,0	MFD<DEX: 7,5	DEX=MFD	
DP: Desvio Padrão; PLA: Placebo; DEX: Desxtoanfetamina; MFD: Metilfenidato; NS:Não Significante.					

Tabela 8: Síntese dos resultados de eficácia e segurança do estudo conduzido por Garg, Arun e Chavan (2014)

EFICÁCIA					
Variável	Metilfenidato		Atomoxetina		Valor p (Intergrupo)
	Diferença* (média; DP)	Valor p (Intragrupo)	Diferença* (média)	Valor p (Intragrupo)	
VADPRS					
Total	-26,69 (1,99)	<0,001	-29,32 (15,49)	<0,001	NS
Desatenção	-10,00 (4,38)	<0,001	-11,23 (4,93)	<0,001	NS
Hiperatividade	-9,23 (6,14)	<0,001	-10,20 (7,30)	<0,001	NS
CGI-S	-2,04 (1,15)	<0,001	-2,04 (1,37)	<0,001	NS
VADTRS	-17.26(10,12)	<0,001	-14,10 (9,41)	<0,001	NS
SEGURANÇA					
Evento Adverso	Metilfenidato (n=32) (n; %)		Atomoxetina (n=36) (n; %)		Valor p
Dor de cabeça	4 (12,5)		2 (5,6)		NS
Nausea	1 (3,1)		1 (2,8)		NS
Vômito	1 (3,1)		1 (2,8)		NS
Diminuição do apetite	14 (43,8)		12 (33,3)		NS
Dor abdominal	3 (9,4)		0 (0)		NS
Irritabilidade	2 (6,3)		7 (19,4)		NS
Fadiga	2 (6,3)		1 (2,8)		NS
Sonolência	1 (3,1)		6 (16,7)		NS
Incontinência urinária	1 (3,1)		2 (5,6)		NS
Tristeza	0 (0)		1 (2,8)		NS
Rash	1 (3,1)		0 (0)		NS
Hipersalivação	1 (3,1)		0 (0)		NS
Insônia	1 (3,1)		0 (0)		NS
VADPRS: <i>Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale</i> ; VADTRS: <i>Vanderbilt ADHD Diagnostic Teacher Rating Scale Proforma</i> ; CGI-S: <i>Clinical Global Impressions Severity Scal</i> ; NS: Não Significante.					
*Diferença entre os escores da oitava semana de tratamento e os escores da linha de base.					
Observação: Apesar de o estudo relatar que mais de 85% dos participantes obteve melhoria superior a 25% no escore de VADPRS em ambos os grupos, observou-se dados divergentes quanto ao efeito benéfico, visto que três (11,5%) pacientes no grupo do metilfenidato e cinco (20%) no grupo da atomoxetina (P=0.465) tiveram melhora inferior a 25%, depois de 2 meses.					

Tabela 9: Síntese dos resultados de segurança do estudo conduzido por Santisteban *et al.* (2014)

SEGURANÇA				
DURAÇÃO DO SONO				
Medicamento	TRS (min) (média;DP)	IS (h:min) (média; DP)	TS (h:min) (média; DP)	
Placebo	459,6 (73,6)	22:49 (00:12:19)	07:42 (00:15:36)	
Anfetamina	438,82 (67,2)	23:09 (00:11:05)	07:35 (00:10:40)	
Dexmetilfenidato	443,2 (66,9)	23:09 (00:11:19)	07:34 (00:10:04)	
Anfetamina/dexmetilfenidato*				
10 mg	446,7 (63,58)	23:04 (00:10:40)	07:28 (00:09:54)	
20 mg	432,17 (64,6)	23:19 (00:12:21)	07:35 (00:10:46)	
25/30 mg	425,5 (61,5)	23:25 (00:11:17)	07:32 (00:11:09)	
ANOVA – Duração do sono				
Medicamento	Teste F _(1,36) (valor p)			
	TRS	IS	TS	
Anfetamina vs. dextrometilfenidato	0,416 (NS)	0,000 (NS)	0,004 (NS)	
EFEITO DOSE-RESPOSTA				
Redução na duração do sono*				
ANOVA – Redução na duração do sono*				
Teste F		Valor p		
F _(1,36) =9,560		p<0,01		
Post Hoc –Redução na duração do sono*				
Medicamento	Mín	Máx	Média (min) (DP)	Post Hoc
Placebo vs. 20 mg	-124,37	197,00	27,44 (55,13)	p<0,05
Placebo vs. 25/30 mg	-115,09	139,09	34,03 (51,79)	p<0,05
10 mg vs. 25 ou 30 mg	-25,13	90,66	21,14 (29,15)	p<0,05
Atraso do IS*				
Anova – Atraso do IS*				
Teste F		Valor p		
F _(1,36) =7,005		p<0,05		
Post Hoc – Atraso IS*				
Medicamento	Post Hoc			
Placebo vs. 20 mg	p<0,05			
Placebo vs. 25/30 mg	p<0,05			
10 mg vs. 25 ou 30 mg	p<0,05			
ANOVA- Duração do sono**				
Medicamento	Teste F _(1,36) (Valor p)			
	TRS	IS	TS	
Anfetamina vs. dextrometilfenidato	2,183 (NS)	2,736 (NS)	0,636 (NS)	

TRS: tempo real de sono; IS: início do sono; TS: término do sono; DP: desvio padrão; ANF: sais de anfetamina de liberação prolongada; d-MFD: dexetilfenidato de liberação prolongada; Mín: redução mínima; Máx: redução máxima; NS:Não Significante.

*Resultado combinado de ANF e d-MFD; **ANOVA referente ao efeito dose-resposta.

Tabela 10: Síntese dos resultados de eficácia e segurança do estudo conduzido por Wigle *et al.* (2014)

EFICÁCIA					
SKAMP-TOTAL-COMPORTAMENTO ESCOLAR					
População	Quadrados mínimos			Valor p	
	Placebo	MFD-MLR	Tratamento	Sequência	Período
População disponível*	2,18	1,32	0,0001	NS	NS
População IT	2,05	1,32	0,0005	NS	NS
MEDIDAS ATENÇÃO, COMPORTAMENTO E DESEMPENHO EM MATEMÁTICA					
Variável	Quadrados mínimos (média)			Valor de p	
	Placebo	MFD-MLR	Tratamento	Sequência	Período
SKAMP					
Atenção	1,81	1,05	0,0001	NS	NS
Comportamento	1,64	0,78	0,0008	NS	NS
PERMP					
PERMP-A	83,15	113,75	0,0054	NS	NS
PERMP-B	73,19	109,13	0,0006	NS	NS
ADHD-RS-IV					
Total	17,64	10,27	0,0019	NA	NA
Desatenção	8,42	4,20	0,0003	NA	NA
Hiperatividade/Impulsividade	9,22	6,08	0,0391	NA	NA
SEGURANÇA					
Evento adverso	Fase de otimização (n=26)(%)	Fase duplo cego		MFD-MLR (n=21)(%)	
		Placebo (n=22)(%)			
Dor abdominal	3 (11,5)	1 (4,5)		2 (9,5)	
Vômito	3 (11,5)	0 (0)		1 (4,8)	
Pirexia	4 (15,4)	0 (0)		2 (9,5)	
Gripe	2 (7,7)	0 (0)		0 (0)	
Otite média	3 (11,5)	0 (0)		0 (0)	
Infecção do trato respiratório	2 (7,7)	0 (0)		0 (0)	
Rinite	2 (7,7)	1 (4,5)		1 (4,8)	
Sinusite	2 (7,7)	0 (0)		0 (0)	
Diminuição do apetite	6 (23,1)	0 (0)		0 (0)	
Dor de cabeça	6 (23,1)	0 (0)		3 (14,3)	
Insônia	8 (30,8)	1 (4,5)		0 (0)	
Sonolência	2 (7,7)	0 (0)		0 (0)	
Estresse emocional	2 (7,7)	0 (0)		1 (4,8)	
Irritabilidade	5 (19,2)	1 (4,5)		0 (0)	
Mudança de humor	2 (7,7)	0 (0)		0 (0)	
Tosse	4 (15,4)	0 (0)		0 (0)	
Congestão nasal	3 (11,5)	0 (0)		0 (0)	
Rinorréia	3 (11,5)	0 (0)		0 (0)	
Rash	2 (7,7)	0 (0)		1 (4,8)	

*População final após perdas; MFD-MLR: Metilfenidato de formulação multicamadas de liberação prolongada; SKAMP: teste de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham (teste para avaliação do comportamento escolar); SKAMP-total: escore total do teste de SKAMP; IT: intenção de tratar; PERMP: *Test Permanent Product Measure of Performance*; PERMP-A: número de tentativas de resolução dos problemas de matemática do teste de PERMP; PERMP-C: número de problemas de matemática do teste PERMP respondidos corretamente; ADHD-RS-IV: *ADHD Rating Scale, Version 4* (avalia sintomas principais do TDAH); NS: Não Significante; NA; Não se Aplica.

Tabela 11: Síntese dos resultados de eficácia e segurança do estudo conduzido por Bédard *et al.* (2015)

Variáveis	EFICÁCIA			
	Teste $F_{1,101}$ *	Valor p	Post Hoc - Valor p	
			Metilfenidato	Atomoxetina
Erros de Coomissão			NS	NS
Medicamento	0,001	NS	-	-
Tempo	2,28	NS	-	-
Medicamento vs.Tempo	0,04	NS	-	-
Erros de Omissão			0,001	NS
Medicamento	0,78	NS	-	-
Tempo	6,47	0,01	-	-
Medicamento vs.Tempo	4,61	0,03	-	-
Tempo de Reação (TR)			Significativo**	NS
Medicamento	0,015	NS	-	-
Tempo	4,90	0,03	-	-
Medicamento vs.Tempo	4,92	0,03	-	-
Variabilidade do TR			Significativo**	NS
Medicamento	4,95	0,03	-	-
Tempo	20,07	<0,001	-	-
Medicamento vs.Tempo	11,79	0,001	-	-

*Resultado do teste ANOVA; **Valor p ausente; TR: Tempo de Reação; NS: Não significativa.

7.2.3 Estudos Econômicos

Foram selecionados sete estudos econômicos, sendo que quatro consideraram o metilfenidato custo-efetivo (GILMORE; MILNE, 2001; DONNELLY *et al.*, 2004; NARAYAN e HAY, 2004; FABER *et al.*, 2008) e três compararam a atomoxetina às terapias em uso, sendo que a atomoxetina foi considerada custo-efetiva em relação aos estimulantes, como o metilfenidato (COTTRELL *et al.*, 2008; HONG; DILLA; ARELLANO, 2009; PRASAD *et al.*, 2009). Os resultados de custo-efetividade foram resumidos na Tabela 12. No Brasil, a OMS considera que a alternativa é custo-efetiva até 3 PIB per capita (WHO, 2015).

No estudo de Gilmore e Milne (2001), os dados de revisão de literatura foram utilizados para estimar a qualidade de vida dos pacientes antes e depois do tratamento. Essas estimativas foram modeladas utilizando o *Index of Health Related Quality of Life* (IHRQL), e as mudanças na qualidade de vida foram obtidas pelas diferenças entre o pré-tratamento (0,884) e o pós-tratamento (0,970), com uma melhoria na qualidade de vida de 0,086 por pessoa ao longo de um ano. No cálculo do número de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) ganhos, foram consideradas as seguintes premissas: os benefícios observados entre 4 e 6 meses irão persistir por um ano, o fornecimento contínuo do medicamento, 6% descontinuarão o tratamento devido aos efeitos adversos e a taxa média de resposta nos que continuarão será de 70%. O QALYs estimado por 100 crianças tratadas durante um ano foi de 94,06 para o metilfenidato e 88,4 com o placebo, sendo de 5,66 QALYs ganhos no tratamento. Os custos diretos foram: serviços de saúde incluídos na análise que foram no início do tratamento, cinco acompanhamentos ambulatoriais no primeiro ano de tratamento, terapia medicamentosa, e daqueles que não responderam ao tratamento e terminaram num tempo médio de 6 semanas. Considerou-se a dose média 25 a 30mg para uma criança de 9 anos (28 e 29kg), conforme os ECR publicados e a consulta aos cinco especialistas psiquiátricos infantis que foram entrevistados. Nessas condições, o custo total do tratamento de 100 crianças durante o período de um ano foi de £51.930. Foram realizadas análises de sensibilidade considerando variações nas melhorias de qualidade de vida, taxas de resposta e níveis de custo. No cenário mais provável, com uma taxa de abandono de 6%, a média de custo por QALY

ganho seria de £9.177 com um intervalo entre £5.965 a £14.233. Nos outros cenários, esse ganho variou de £5.782 (cenário mais otimista) a £29.049 (cenário mais pessimista). Os autores ressaltam que o IHRQL não é uma ferramenta sensível para medir os tipos de deficiências que são encontradas nessa doença, como as mais moderadas e severas. Ao se considerar um alto nível de deficiência, o custo por QALY diminui para £7.446 e ficou entre £4.840 e £11.267. Os autores consideraram que o tratamento em curto prazo de crianças com hiperatividade com metilfenidato é efetivo e custo-efetivo.

Na revisão de Donnelly *et al.* (2004), a eficácia foi traduzida para uma mudança nos anos vividos sem incapacidade por meio do peso da incapacidade, *disability weight* (DW). As reduções de DW foram 0,039 (0,010; 0,051) com DEX e 0,038 (0,031; 0,042) com metilfenidato. A taxa de adesão variou de 56 a 81%. Para avaliar a incerteza quanto aos custos, benefícios e relações de custo-utilidade, utilizou-se uma simulação de Monte Carlo com 2000 interações. Os valores medianos foram calculados devido ao fato de que os resultados não são normalmente distribuídos e os intervalos de confiança (IC) de 95% foram derivados de 2,5 e 97,5 percentuais. Todos os custos foram determinados em comparação com a prática clínica atual à época. Os custos estimados do governo (em milhões) foram A\$2.8 (IC 95%: 0.9; 5,0) com dexamfetamina A\$0.93 (IC 95%: -0.86; 3.2) com metilfenidato. Os custos estimados para os pacientes (em milhões) foram de A\$1.0 (IC 95%: -2.1; 0.13) com dexamfetamina e A\$6.2 (IC 95%: 3,2; 10) com o metilfenidato. Sendo assim, os custos totais na prática clínica foram A\$1.7 (IC 95%: -1.0; 4.7) com dexamfetamina e A\$ 7.0 (IC 95%: 3.3; 12.5) com o metilfenidato. Os autores utilizaram como desfecho de custo-efetividade os anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Year* – DALY). Foi demonstrado que tanto a dexamfetamina quanto o metilfenidato seriam custo-efetivos, pois o custo incremental obtido por pacientes que nunca usaram estimulantes e que buscaram tratamento na rede pública australiana foi de A\$4.100 e A\$15.000, respectivamente, por DALY salvo e o limiar é de A\$50.000 DALY salvo. Entretanto, a dexamfetamina seria uma escolha mais custo-efetiva que o metilfenidato.

Na revisão não sistemática de Narayan e Hay (2004), os percentuais de eficácia dos estudos avaliados foram de aproximadamente 78% para o metilfenidato e para a os sais de anfetamina e dexanfetamina, sendo que a taxa de resposta foi de aproximadamente 82%. Quanto aos efeitos adversos, os eventos mais significantes foram a perda de apetite e do sono, que foram incluídos na análise como redução do *utility* do tratamento. Os custos diretos foram aqueles com o sistema de saúde, tais como medicamentos, consultas ambulatoriais e exames laboratoriais, e aqueles da escola (pesquisa nos distritos escolares), como a presença de enfermeiras para ministração do medicamento na escola e atividades relacionadas ao medicamento como o inventário e contato com os pais das crianças com TDAH. Em um ano, os custos para cada intervenção foram de US\$3.053 para o metilfenidato, US\$3.000 para os sais de anfetamina e dexanfetamina e de US\$994 para nenhum tratamento. O custo incremental dos sais de anfetamina e dexanfetamina vs. nenhum tratamaneto foi de US\$ 2.007. Os benefícios por paciente para cada intervenção avaliada foi de: 0,838 QALYs para o metilfenidato, 0,889 QALYs para os sais de anfetamina e dexanfetamina e 0,798 para nenhum tratamento. A análise de sensibilidade demonstrou que a dominância dos sais de anfetamina e dexanfetamina sobre o metilfenidato foi robusta às mudanças de custo, mas sensível nas taxas de resposta e adesão dos dois medicamentos. O tratamento tanto com metilfenidato quanto com sais de anfetamina e dexanfetamina foram igualmente custo-efetivos em comparação com nenhum tratamento. Os sais de anfetamina e dexanfetamina foram mais custo-efetivos que o metilfenidato.

Faber *et al.* (2008) observaram que o RCEI ao introduzir o metilfenidato-OROS para os pacientes que tiveram resposta subótima ao utilizar o metilfenidato de liberação imediata foi de €2.004, que ficou abaixo dos valores limites (€ 20.000 a 30.000) e foi considerado custo-efetivo. Os custos esperados em 10 anos foram de € 15.739 com o uso do metilfenidato de liberação imediata e de €16.015 com o metilfenidato-OROS. Os QALYs foram 7,66 com o metilfenidato de liberação imediata e de e 7,79 com o metilfenidato-OROS. Na análise de sensibilidade, no pior cenário (mais favorável ao metilfenidato de liberação imediata) o custo incremental por QALY ganho foi de €38.363. No melhor cenário, o metilfenidato-OROS foi, ao mesmo tempo, o mais

barato e mais efetivo do que o metilfenidato de liberação imediata. A análise de sensibilidade demonstrou que para períodos menores que 10 anos há melhoria no custo-efetividade do metilfenidato-OROS. Os autores concluíram que o metilfenidato-OROS é uma alternativa custo-efetiva ao metilfenidato de liberação imediata para jovens com TDAH em que o tratamento com metilfenidato de liberação imediata não foi ideal. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica que produz o metilfenidato-OROS.

No estudo de custo-utilidade conduzido por Cottrell *et al.* (2008), uma dose média diária de 1,1 cápsula de atomoxetina foi comparada com 25,46 mg diários de metilfenidato de liberação imediata ou 32,75 mg diários de metilfenidato de liberação prolongada e 13,11 mg diários de dexanfetamina. Nesse estudo, independentemente da população simulada, o custo por paciente com o uso do metilfenidato foi menor comparado à atomoxetina, entretanto, o QALYs por paciente foi menor comparado ao algoritmo da atomoxetina. Os autores observaram que o custo adicional por QALY ganho com a atomoxetina para pacientes que nunca utilizaram estimulantes foi de £15.224 em comparação com o metilfenidato de liberação imediata e £13.241 comparado ao metilfenidato de liberação prolongada. Na população em que os estimulantes falharam (falta de eficácia do metilfenidato), a RCEI foi de £14.945 em comparação com a dexanfetamina. Naquela população em que os estimulantes foram eficazes, mas o uso dos estimulantes foi suspenso, o RCEI foi de £15.878 em relação ao metilfenidato de liberação imediata e de £14.169 em comparação ao metilfenidato de liberação prolongada. Na população em que os estimulantes eram contraindicados, o RCEI da atomoxetina foi de £11.523 em comparação a nenhum tratamento e naquela população exposta aos estimulantes, mas em que eles eram contraindicados, o RCEI foi de £12.370 em comparação a nenhum tratamento. As análises de sensibilidade concordam com os resultados e foram robustas, e os autores concluíram que a atomoxetina é custo-efetiva.

No estudo de Hong *et al.* (2009), a atomoxetina apresentou custos mais elevados e maior QALYs que o metilfenidato tanto de liberação imediata quanto de liberação prolongada. Em pacientes que nunca utilizaram estimulantes e sem contraindicações

para o uso, a atomoxetina apresentou 0,930 QALYs em comparação com o metilfenidato de liberação imediata (0,910 QALYs) e 0,933 QALYs em comparação com o metilfenidato de liberação prolongada (0,920 QALYs). Os custos da atomoxetina por paciente foram maiores do que os custos por paciente tanto do metilfenidato de liberação imediata quanto de liberação prolongada. O RCEI da atomoxetina foi de €34.308 por QALY comparado ao metilfenidato de liberação imediata e de €24.310 por QALY comparado ao metilfenidato de liberação prolongada. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados foram mais sensíveis aos valores dos *utilities*. Se as diferenças nos valores dos *utilities* entre as intervenções fossem reduzidos em até 50%, a atomoxetina continuaria custo-efetiva. Se a redução das diferenças fosse em 100%, eliminando os valores dos *utilities*, o custo incremental por QALY da atomoxetina subiria substancialmente. Os autores concluem que a atomoxetina é custo-efetiva em relação ao metilfenidato.

Prasad *et al.* (2009) observaram que a atomoxetina apresentou maiores custos e QALYs do que o metilfenidato de liberação imediata e prolongada, mas os custos não foram apresentados. Os autores afirmam que uma tecnologia que apresenta RCEI abaixo de £20.000 são normalmente bem recomendadas no Reino Unido. A atomoxetina apresentou RCEI's abaixo desse valor em todos os modelos de populações e comparadores utilizados, sendo que o menor RCEI em comparação com o metilfenidato foi de £13.241 em populações que nunca utilizaram estimulantes para o tratamento do TDAH, e o maior RCEI foi de £15.878 em pessoas que já utilizaram o metilfenidato, mas que querem descontinuar o uso. Os autores concluem que a atomoxetina é custo-efetiva e que pode ter vantagens sobre os medicamentos estimulantes, como benefícios na qualidade de vida.

Tabela 12. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos.

Estudo de custo-efetividade	Tecnologias avaliadas	Dados de efetividade e Custos considerados	Resultados			
Gilmore et al., 2001	MFD-LI	País: Reino Unido Moeda:Libras (1997) População-alvo: Crianças (6 a 12 anos) com TDAH Perspectiva: Sistema de Saúde Desfechos: taxa absoluta de resposta do MFD, e taxa de resposta em comparação com o placebo em estudos de curto, médio ou longo prazos; custo por QALY do uso do MFD	<u>MFD vs. Placebo</u>			
			Taxa de resposta	QALY		
				Custos e benefícios no tratamento		
				MFD vs. Placebo: 60 a 65% Absoluta: 70%	Cenário favorável (sem desistência): £5,782	Cenário desfavorável (comportamento melhora com o tempo e 10% de desistência): £29,049
Donnelly et al., 2004	DEX MFD-LI	País: Austrália Moeda:Dólares australianos (2000) População-alvo: Crianças e adolescentes (4-17 anos) com TDAH Perspectiva: Sistema de Saúde Desfechos: custos com tratamento com MFD e custos com tratamento com DEX	<u>MFD vs. DEX</u>			
			RCEI MFD		RCEI DEX	
			A\$15000/DALY		A\$4100/DALY	
			IC 95%: A\$9100-22 000		IC 95%: Negativo-A\$14 000	
Narayan et al., 2004	MFD ANF/DEX	País: Estados Unidos Moeda:Dólares americanos (2003) População-alvo: Crianças (9 anos) com TDAH Perspectiva:Sociedade Desfechos: custos do metilfenidato, dexanfetamina e nenhum tratamento considerando os custos diretos com cuidados em saúde e da escola	<u>MFD vs. DEX/ANF vs.Nenhum tratamento (NT)</u>			
			US\$/QALY MFD			
			US\$3,642			
			US\$/QALY DEX/ANF			
US\$3,374						
US\$/QALY NT						
US\$1,245						
			<u>RCEI DEX/ANF vs.Nenhum tratamento</u>			
			US\$ 21,957/QALY			

Tabela 12. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos (continua).

Estudo de custo-efetividade	Tecnologias avaliadas	Dados de efetividade e Custos considerados	Resultados						
Faber <i>et al.</i> , 2008	MFD-LI MFD-OROS	País: Holanda Moeda: Euros (2005) População-alvo: Crianças e adolescentes (8 a 18 anos) com TDAH e resposta parcial ao MFD-LI Perspectiva:Sociedade Desfecho: custos com medicamentos, consultas, intervenções no tratamento e custos adicionais	<u>MFD OROS vs. MFD-LI</u>						
			Custos Totais		QALYs				
			MFD-OROS €16 015	MFD-OROS 7,79					
			MFD-LI €15 739	MFD-LI 7,66					
Cottrell <i>et al.</i> , 2008	ATX MFD-LP MFD-LI DEX	País: Reino Unido Moeda: Libras População-alvo: Crianças Perspectiva: Sistema de Saúde Desfecho: QALY e RCEI por QALY ganho	População/ Tecnologias avaliadas	Diferença de custo por paciente	Custo incremental por QALY ganho				
			sPOP I: ATX vs. MFD-LI	£408.34	£15,224				
			POP I: ATX vs. MFD-LP	£265.71	£13,241				
			POP II: ATX vs. DEX	£448.78	£14.945				
			POP III: ATX vs. MFD-LI	£ 373.79	£15.878				
			POP III: ATX vs. MFD-LP	£256.13	£14.169				
			POP I (contra-indicado aos EST): ATX vs. Nenhum MED	£480.94	£11.523				
			POP IV (Já usaram EST): ATX vs. Nenhum MED	£395.98	£12.370				
			Hong <i>et al.</i> , 2009	ATX MFD-LI MFD-LP	País: Espanha Moeda:Euros (2004) População-alvo: Crianças Perspectiva: Sistema de Saúde Desfecho: QALYs e RCEI por QALY	População	Custo por paciente - ATX	QALYs por paciente – ATX	RCEI por QALY ganho
						POP I (sem contraindicações aos EST): ATX vs. MFD-LI	€1.047	0.930	€34.308
POP I (sem contraindicações aos EST): ATX vs. MFD-LP	€1.208	0.933				€24.310			
POP II (sem contraindicações aos EST): ATX vs. Nenhum MED	€919	0.919				€23.820			
POP I (contra- indicado aos EST): ATX vs. Nenhum MED	€969	0.922				€23.232			

Tabela 12. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos (conclusão).

Prasad <i>et al.</i> , 2009	ATX	País: Reino Unido	População	Comparadores	RCEI por QALY
	MFD-LP	Moeda: Libras	POP I	ATX vs. MFD-LI	£15.224
	MFD-LI	População-alvo:	POP I	ATX vs. MFD-LP	£13.241
	DEX-LI	Crianças	POP II	ATX vs. DEX	£14.945
		Perspectiva: Sistema de Saúde	POP III	ATX vs. MFD-LI	£15.878
		Desfecho: RCEI por QALY	POP III	ATX vs. MFD-LP	£14.169
			POP IV (nunca usaram EST)	ATX vs. sem tratamento	£11.523
			POP IV (já usaram EST)	ATX vs. sem tratamento	£12.370

MFD: Metilfenidato; DEX: Dexanfetamina; ANF: Anfetamina; LI: Liberação Imediata; LP: Liberação de Ação Prolongada; OROS; Sistema Oral de Liberação Osmótica; MED: medicamento; EST: medicamentos estimulantes; POP I: pacientes que nunca utilizaram medicamentos estimulantes; POP II: pacientes que falharam com o uso dos medicamentos estimulantes; POP III: pacientes que utilizaram medicamentos estimulantes e irão descontinuar o uso; POP IV: pacientes contra-indicados ao uso de medicamentos estimulantes; QALY: Anos de Vida Ajustados por Qualidade; DALY: Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

Foram encontrados cinco estudos de avaliação de tecnologias de saúde envolvendo o metilfenidato, sendo um estudo em cada uma das seguintes agências: NICE, CADTH, REBRATS, AHRQ e NIHR. A avaliação do AHRQ (1999) não foi incluída pois já estava desatualizada. Em todas as avaliações incluídas houve indicação do metilfenidato para TDAH em condições clínicas específicas da doença.

O guia de orientação em tecnologia nº 98 (2006) – Metilfenidato, atomoxetina e dexanfetamina para o TDAH em crianças e adolescentes - da NICE recomenda o uso do metilfenidato, da atomoxetina e da dexanfetamina como opções no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH, nas situações em que o tratamento farmacológico é considerado apropriado. O Comitê responsável pela elaboração do guia considerou as evidências disponíveis em relação à eficácia clínica desses medicamentos e concluiu que eles são eficazes no controle dos sintomas do TDAH quando comparado ao não-tratamento. Ao se considerar os diferentes fármacos e apresentações farmacêuticas dos medicamentos, o Comitê encontrou poucas diferenças de eficácia e não considerou um medicamento superior ao outro nas evidências disponíveis. O guia pondera que cada medicamento está associado com diferentes contraindicações e precauções de uso, o que influencia na seleção da terapia apropriada para cada indivíduo. Em relação às evidências de custo-efetividade, o Comitê considerou que todos os três medicamentos foram custo-efetivos em relação ao não tratamento. No entanto, o Comitê ressalta que um medicamento pode ser mais custo efetivo do que o outro quando consideradas as especificidades de cada paciente. Esse comitê também observou que a dexanfetamina tem um maior potencial de abuso e de uso indevido em relação aos outros medicamentos. Por isso, eles recomendaram que o medicamento não deve ser utilizado como um fármaco de primeira linha para a maioria das crianças ou adolescentes com TDAH. O Guia de orientação recomenda que a escolha do medicamento para o tratamento farmacológico do TDAH deve considerar diversos fatores, tais como as preferências do paciente, efeitos adversos dos medicamentos, e o perfil de comorbidades (NICE, 2006).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) realizou um sumário de evidências para o tratamento do TDAH, o qual inclui nove protocolos clínicos de diversos países. Esse sumário conclui que as recomendações disponíveis suportam a utilização de medicamentos estimulantes como primeira linha de tratamento para crianças e adolescentes com TDAH severo. A Agência pondera que atomoxetina é uma alternativa geralmente considerada como terceira linha, depois do metilfenidato e da anfetamina, exceto na presença de certas comorbidades. Esse sumário salienta que a escolha entre as formulações de curta e longa ação deve levar em consideração o perfil de sintomas, sendo que as formulações de longa ação são tão efetivas quanto as formulações de curta ação (CADTH, 2011).

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) nº 23 (2014) recomenda o uso do metilfenidato em casos estritamente necessários, devendo-se avaliar a concomitância do uso desse medicamento com o tratamento psicológico ou comportamental. O BRATS informou que as evidências disponíveis atualmente para a utilização do metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH, tanto em relação à eficácia quanto em relação à segurança, geralmente possuem baixa qualidade metodológica, curto período de seguimento dos pacientes e pouca capacidade de generalização. Esse boletim salientou que estudos que avaliam a eficácia do metilfenidato têm resultados heterogêneos e que geralmente não demonstram benefícios clínicos superiores em relação às outras alternativas terapêuticas ou às diferentes doses e apresentações farmacêuticas do metilfenidato (BRATS, 2014). Entre os eventos adversos mais comuns encontrados nos estudos incluídos pelo BRATS estavam: supressão do apetite, aumento do estado de vigília e de euforia, insônia, cefaleia, dor de estômago e tonturas. O Boletim pondera o balanço entre o benefício e o risco na utilização desse medicamento (BRATS, 2014).

9. RECOMENDAÇÕES

O metilfenidato tem importante papel no manejo do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), associado às abordagens psicológicas, sociais e educacionais, não sendo indicado para crianças com idade inferior a seis anos ou naquelas cujos os sintomas sejam secundários a fatores ambientais ou a distúrbios psiquiátricos primários. Apesar de os mecanismos não serem completamente estabelecidos, o medicamento tem ação estimulante sobre o Sistema Nervoso Central e promove melhora dos sintomas relacionados ao TDAH.

Os estudos de eficácia incluídos para a avaliação deste Parecer Técnico-Científico apresentaram evidências de baixa qualidade, sendo que todos eles contribuíram para uma recomendação fraca a favor do metilfenidato. Tanto as revisões sistemáticas de eficácia quanto os ensaios clínicos avaliados demonstraram um benefício da utilização do metilfenidato no tratamento farmacológico do TDAH para a maior parte dos desfechos avaliados, exceto para o desempenho escolar analisado pela revisão sistemática de Van Der Oord, *et al.* (2008).

O metilfenidato foi eficaz na redução dos principais sintomas do TDAH (desatenção, impulsividade e hiperatividade), que são desfechos críticos e clinicamente relevantes desse transtorno, quando comparado ao placebo, ao pré-tratamento e a outros medicamentos, nas diferentes doses e apresentações farmacêuticas avaliadas. Somente um estudo avaliou a eficácia do metilfenidato em relação à anfetamina, demonstrando eficácia ligeiramente superior para a anfetamina. A maior parte dos estudos incluídos acompanhou os participantes por um curto período de tempo, dificultando a avaliação do metilfenidato quanto à sua eficácia em longo prazo. Essa questão é crítica, visto que o TDAH é uma doença crônica e, geralmente, requer um tratamento prolongado.

Apesar do metilfenidato ser estudado há muitos anos, existem lacunas quanto à avaliação da segurança desse medicamento na faixa etária avaliada neste Parecer, visto que foram encontrados poucos estudos que avaliaram a segurança desse

medicamento e que todos eles apresentaram baixa qualidade de evidência. Duas revisões sistemáticas fizeram uma avaliação da segurança desse medicamento, sendo que uma delas apresentou apenas uma análise descritiva dos eventos adversos, utilizando a diferença de risco, e a outra não encontrou dados suficientes dentre os estudos que ela incluiu, o que tornou a sua avaliação inconclusiva. Entre os seis ensaios clínicos incluídos, quatro avaliaram as reações adversas do metilfenidato, sendo as mais comumente relatadas a insônia e a perda de apetite. Dois estudos relataram perfis de segurança já conhecidos com o uso do metilfenidato, sendo que um estudo apresentou taxas de ocorrência de efeitos adversos similares entre o metilfenidato e a atomoxetina. Ainda em relação à segurança, um estudo foi favorável ao metilfenidato, com minimização maior dos eventos adversos com o uso do medicamento em comparação com a anfetamina, e o outro estudo não apresentou perfil de segurança favorável ao metilfenidato e nem à anfetamina, com reflexos importantes do uso do medicamento na redução da duração do sono.

Visto que há curto período de seguimento dos participantes nos estudos e que poucos avaliaram o perfil de segurança do metilfenidato em crianças de 6 a 12 anos de idade, a frequência de eventos adversos pode ser maior do que aquela encontrada e isso pode influenciar tanto a qualidade de vida quanto o desenvolvimento social dessas crianças, com prejuízos no aprendizado e na cognição. Assim, conhecer os benefícios e o perfil de segurança do metilfenidato é importante na tomada de decisão quanto ao início do tratamento com esse medicamento.

Todas as avaliações econômicas incluídas foram realizadas em outros países e o metilfenidato foi considerado custo-efetivo em quatro estudos avaliados. A tecnologia foi a mais custo-efetiva em dois estudos: um relacionado ao placebo e em outro que houve comparação do metilfenidato-OROS com o metilfenidato de liberação imediata. Em três estudos que avaliaram a atomoxetina em comparação com o metilfenidato, tanto liberação imediata quanto a de liberação prolongada, apresentou custos menores para os pacientes, porém a atomoxetina foi considerada mais custo-efetiva. Esses achados demonstram que o metilfenidato é uma alternativa custo-efetiva ao tratamento do TDAH em crianças, contudo são necessários estudos econômicos no

Brasil para determinar o custo-efetividade do medicamento no país, considerando-se as características sociais e econômicas do sistema de saúde brasileiro.

Avaliações de tecnologias conduzidas por agências do Canadá e Reino Unido recomendaram a utilização do metilfenidato no tratamento do TDAH grave em crianças e adolescentes e em situações em que a farmacoterapia é necessária. O boletim do Brats recomendou a utilização do medicamento em casos estritamente necessários, após a avaliação do risco-benefício da utilização desse fármaco.

Portanto, apesar dos estudos analisados demonstrarem benefícios na utilização do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças, as suas evidências foram de baixa a muito baixa qualidade, o que não permite concluir de forma robusta sobre a eficácia e a segurança do uso do metilfenidato em crianças. Além disso, é importante ressaltar que parte considerável dos estudos avaliados possuíram algum tipo de relacionamento com as indústrias farmacêuticas produtoras dos medicamentos utilizados no tratamento desse transtorno, o que pode tender a resultados favoráveis ao medicamento. Sendo assim, recomenda-se fracamente a favor do uso dessa tecnologia no tratamento do TDAH em crianças de 6 a 12 anos de idade.

REFERÊNCIAS

AAP, American Academy of Pediatrics. **ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.** *Pediatrics*. v. 128, n. 5, nov. 2011.

ABDA, Associação Brasileira do Déficit de Atenção. **O que é o TDH?** 2015. Disponível em: <<http://www.tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-o-tdah.html>>. Acesso em: ago. 2015a.

ABDA, Associação Brasileira do Déficit de Atenção. **Tratamento**, 2015. Disponível em: <<http://www.tdah.org.br/br/sobretdah/tratamento.html?tmpl=component&print=12/2>>. Acesso em: ago. 2015b.

ABOITIZ, F. e SCHRÖTER G., C. **Síndrome de Déficit Atencional: antecedentes neurobiológicos y cognitivos para estudiar un modelo de endofenótipo.** *Rev. chil. neuro-psiquiat.* v. 43, n. 1, p. 11-16, 2005

ACCARDO, P. e BOLNDIS, T. A. **What's all the fuss about Ritalin?** *J Pediatr.* v. 138, n. 1, p. 6-9. Jan. 2001.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta de Medicamentos.** Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp> Acesso em: ago. 2015a.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos de Referência.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>>. Acesso em: ago. 2015b.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Ritalina®.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015c.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Ritalina® LA.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015d.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Concerta®.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015e.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Tofranil®.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015f.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Tofranil® palmoato.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015g.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Pamelor®.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015h.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Zyban®**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015i.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Wellbutrin®**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015j.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Antensina®**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015k.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico. Stavigile®**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: ago. 2015l.

BÉDARD, A. C. *et al.* **Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder**. J. Child. Psychol. Psychiatry. v.56, n.1, p.40-48. jan.2015.

BRATS, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**. Ano VII, n. 23, mar. 2014. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/institucional/brats>>. Acesso em: ago. 2015.

BRIMBLE, M. J. **Diagnosis and management of ADHD: a new way forward?** Community Pract. v. 82, n. 10, p 34-37. Out. 2009

CADDRA, Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. **Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines)** 3.ed. 2010. Disponível em: <<http://www.caddra.ca/>>. Acesso em: ago. 2015.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. **Summary of Current Evidence: Guidelines and Recommendations for ADHD in Children and Adolescents**. out. 2011. Disponível em: <https://www.cadth.ca/media/pdf/RC0290_ADHD_Children_Adolescents_overview.pdf>. Acesso em: ago. 2015.

CID-10. Organização Mundial de Saúde. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínica e diretrizes diagnósticas**. Tradução: Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artmed, 1993.

CONITEC, comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. **Ficha técnica sobre medicamentos: metilfenidato, cloridrato para o tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)**. Disponível em: <conitec.gov.br>. Acesso em: ago. 2015.

COTTRELL, S. *et al.* **A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom**. Value Health. v. 11, n. 3, p. 376-388. mai-jun. 2008.

DONNELLY, M. *et al.* **Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder.** *Aust. N Z J Psychiatry.* v. 38, n. 8, p. 592-601. ago. 2004.

DSM-5. American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.** Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento *et al.* 5. Ed. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

Eli Lilly and Company. **Strattera Prescribing information, 2015.** Indianapolis, United States of America. Disponível em: <<http://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf>>. Acesso em: ago. 2015.

FABER, A. *et al.* **Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands.** *CNS Drugs.* v. 22, n. 2, p. 157-170. 2008

FARAONE, S. V e BUITELAAR, J. **Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis.** *Eur Child Adolesc Psychiatry.* v. 19, n. 4, p. 353-564, abr. 2010.

FDA, Food And Drug Administration. **Drugs@Fda, FDA Approved Drugs Products.** Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>> Acesso em: ago. 2015.

FHEMIG, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Simone Cláudia Facuri Lopes (Resp.). **Diagnóstico e Tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças e Adolescentes.** Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos 026. 2013. Disponível em: < www.fhemig.mg.gov.br e intranet>. Acesso em: ago. 2015.

FROELICH, T.E. *et al.* **Mediators of methylphenidate effects on math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder.** *J. Dev. Behav. Pediatr.* v.35, n.2, p.100-107. fev-mar. 2014.

GARG, J.; ARUN, P. e CHAVAN, B.S. **Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder.** *Indian. Pediatr.* v.51, n.7,p.550-554. jul.2014

GASPAR, L. S. e HOUNIE, A. G. **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: o básico.** *Rev. Brasileira de Psiquiatria.* v. 2, p. 30-35, mar - abr. 2013.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L.; PARKER, Keith L. **Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica.** Porto Alegre: Artmed: AMGH Ed., 2010.

GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. Secretaria de estado de saúde. **DELIBERAÇÃO CIB-SUS/MG nº 1.819, de 16 de abril de 2014.** Belo Horizonte: 2014. 13 p.

GUILMORE, A. e MILNE, R. **Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis.** *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* v. 10, n. 2, p. 85-94, mar-abr. 2001.

GUYATT, G. *et al.* Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. *BMJ*, Porto Alegre, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008.

HONG, J., DILLA, T. e ARELLANO, J. **A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain.** *BMC Psychiatry*. v. 9, n. 15. abr. 2009.

KLEIN, S. **Management of ADHD in Preschool-Aged Children.** *Am. Fam. Physician*. v. 88, n. 6, p. 398-400, set. 2013.

MAIA, C. R. M. **Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *J. Atten. Disord.* Dez. 2014

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Methylphenidate**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015a.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Amphetamine Sulfate**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015b.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Dextroamphetamine Sulfate**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015c.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Lisdexamfetamine Dimesylate**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015d.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Atomoxetine Hydrochloride**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015e.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Drug Class - Antidepressants, Tricyclic**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015f.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Imipramine**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015g.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Nortriptyline Hydrochloride**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015h.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Bupropion Hydrochloride**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015i.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Clonidine**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015j.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Clonidine**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015k.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Modafinil**. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: ago. 2015l.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2014 (Rename, 2014)**. 9. ed. 2015. Brasília, Distrito Federal. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_essenciais_rename_2014.pdf>. Acesso em: ago. 2015.

MTA Cooperative Group. (1999). **A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder**. Arch. Gen. Psychiatry. v. 56, n. 12, p. 1073-1086. dez. 2009

NARAYAN, S. e HAY, J. **Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD**. Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. v. 4, n.6, p. 625-634. 2004.

NICE, National Institute for Health na Care Excellence. **Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention déficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents**. NICE technology appraisal guidance 98. mar. 2006. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta98>>. Acesso em: ago. 2015.

NICE/NHS, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Health Service. **Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults**. NICE clinical guideline 72, 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg72>>. Acesso em: ago. 2015.

NICE/NCCM, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Mental Health. **Attention deficit Hyperactivity disorder. The nice guideline on diagnos is and management of ADHD in children, Young people and adults**. National Clinical Practice Guideline Number 72. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk>>. Acesso em: ago. 2015.

Novartis Pharmaceuticals Corporation. **Ritalin® hydrochloride methylphenidate hydrochloride USP tablets**. East Hanover, New Jersey, 2015. Disponível em: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/ritalin_ritalin-sr.pdf>. Acesso em: dez. 2015.

PIETRZAK, R. H. **Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder**. Neurosci. Biobehav. Rev. v. 30, n. 8, p. 1225-1245. 2006.

POLANCZYK, Guilherme Vanoni. **Estudo da prevalência do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta**. Orientador: Luis Augusto Paim Rohde. 2008. 160f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

PRASAD, V. *et al.* **How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis**. Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. v. 22, n. 4, p. 203-216. Abr. 2013.

PRASAD, S. *et al.* **Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK.** *Int. J. Clin. Pract.* v. 63, n. 7, p. 1031-1040. 2009.

PREFEITURA MUNICIPAL DE BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Gerência de Assistência Terapêutica. *Relação Municipal de Medicamentos de Belo Horizonte 2014 (REMUME-BH, 2014).* Minas Gerais, Belo Horizonte.

PUNJA, S. *et al.* **Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy.** *BMJ Open.* v. 3, n. 3, mar. 2013.

RAMTVEDT, B. E.; AABECH H. S. e SUNDET K. Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* v.24, n.3, p.130-139. abr. 2014.

ROHDE, L. A. *et al.* **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.** *Rev. Bras. Psiquiatr.* v. 22, S. 2, p. 7-11, 2000.

ROSKELL, N. S. *et al.* **Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine.** *Curr. Med. Res. Opin.* v. 30, n. 8, p. 1673-85, ago. 2014

RPAS, Rede de Atenção Psicossocial. **Transtornos hipercinéticos: protocolo clínico. Sistema Único de Saúde,** Santa Catarina, 2015.

SAKAKIHARA, Y. **More attention to ADHD.** *Dev. Med. Child. Neurol.* v. 55, n. 4, abr. 2013.

SANTISTEBAN, J. A. *et al.* **Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder.** *CNS Drugs.* v.28, n.9, p. 825-833. set. 2014.

VAN DER OORD, S. *et al.* **Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: A meta-analysis.** *Clin. Psychol.* v. 28, n. 5, p. 783-800, jun. 2008.

WHO, World Health Organization. **Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE).** Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/>. Acesso em: ago. 2015.

WIGAL, S. B. *et al.* **A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the time course of response to methylphenidate hydrochloride extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.** *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* v. 24, n.10, p. 562-569. dez. 2014.

WILENS, T. E. *et al.* **Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature.** *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* v. 47, n. 1, p. 21-31, jan. 2008

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2