



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Uso do metilfenidato no tratamento do
Transtorno do Déficit de Atenção e
Hiperatividade (TDAH) em crianças e
adolescentes.

Sonia Isoyama Venancio
Rui de Paiva
Tereza Setsuko Toma

SÃO PAULO
março de 2013



**INSTITUTO DE SAÚDE
CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE
NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Título:

Uso do metilfenidato no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes.

Local e data:

São Paulo, março de 2013.

Autores:

Sonia Ioyama Venancioⁱ

Rui de Paivaⁱⁱ

Tereza Setsuko Tomaⁱⁱⁱ

Potenciais conflitos de interesse:

As autoras declaram não haver conflito de interesses.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Elaboração de Carmen Campos Arias Paulenas CRB-8ª/3068

Venancio, Sonia Ioyama
Uso do metilfenidato no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA) em crianças e adolescentes: parecer técnico-científico/ Sonia Ioyama Venancio, Rui de Paiva, Tereza Setsuko Toma. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013.
30p.

1. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade/diag 2. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade/ter 3. Metilfenidato/farmacol 4. Metilfenidato/uso terap I. Venancio, Sonia Ioyama. II. Paiva, Rui de. III. Toma, Tereza Setsuko. IV. Título.

ⁱ Médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP

ⁱⁱ Médico, pesquisador colaborador do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP.

ⁱⁱⁱ Médica, diretora do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Metilfenidato

Indicação: Tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes.

Caracterização da tecnologia: O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação-chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do TDAH, que pode incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais. Seu uso é indicado em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. No Brasil o fármaco é comercializado com os nomes Concerta, Ritalina e Ritalina LA. O tratamento com formulações de liberação imediata de metilfenidato deve ser iniciado com uma dose de 5 mg, uma ou duas vezes por dia, e aumentada, se necessário, até um máximo de 60 mg por dia. As reações mais comuns ao uso da ritalina são nervosismo, dificuldade para dormir e perda do apetite.

Pergunta: A pergunta da investigação foi formulada com base no método “PICO”: **O metilfenidato é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes portadores de TDAH?**

Busca e análise de evidências científicas: Para a realização deste PTC utilizamos como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde. Iniciou-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde. De 54 registros, três foram selecionados para análise (King et al, 2006; NICE, 2009 e Charach et al, 2011).

Após análise destes documentos realizou-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PUBMED e EMBASE, publicados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, uma vez que na revisão de Charach et al foram incluídos estudos publicados até 31 de maio de 2010. De 61 artigos identificados no PUBMED e 53 no EMBASE, nenhum foi selecionado para análise por não atender aos parâmetros definidos no “PICO”, ou seja, os estudos identificados realizavam comparações entre diferentes drogas ou drogas com diferentes formulações para o tratamento do TDAH, fugindo ao escopo deste PTC.

Desta forma, foram analisados um informe de ATS e duas revisões sistemáticas quanto à eficácia e segurança do metilfenidato para crianças e adolescentes com TDAH.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: As evidências apontam que o metilfenidato deve ser indicado para crianças com TDAH acima de 6 anos, sendo as terapias comportamentais o tratamento de primeira escolha até essa idade; acima de 6 anos o metilfenidato seria a primeira escolha para o tratamento, devendo-se considerar a indicação de terapias comportamentais associadas, especialmente para crianças até os doze anos.

Recomendações: Tendo em vista o crescente uso do metilfenidato e as lacunas apontadas nos diferentes estudos, recomenda-se que a indicação do tratamento com metilfenidato leve em consideração: critérios diagnósticos claramente explicitados, a faixa etária do paciente, a indicação exclusiva ou concomitante de terapias comportamentais (a depender da faixa etária) e dosagens do medicamento adequadas aos subtipos de TDAH, visando à redução de efeitos adversos. Recomenda-se ainda a realização de estudos sobre diagnóstico e prevalência do TDAH, bem como avaliações sobre a efetividade e impacto econômico da utilização desse medicamento em nosso meio.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é hoje um dos temas mais estudados em crianças em idade escolar e estima-se que ele seja uma das principais fontes de encaminhamento de crianças ao sistema de saúde.¹⁴ Este termo é utilizado para definir um transtorno neurobiológico de causas genéticas, que surge na infância e pode acompanhar o indivíduo por toda a sua vida. As características são os sinais de desatenção, hiperatividade e impulsividade.^{1,16}

A primeira descrição desse distúrbio remonta ao início do século 20, tendo recebido denominações como lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, síndrome da criança hiperativa, distúrbio primário da atenção e distúrbio do déficit de atenção com ou sem hiperatividade. A atual nomenclatura passou a ser utilizada a partir de 1980, com a publicação da terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM - III) pela Academia Americana de Psiquiatria.¹⁶

O diagnóstico é baseado exclusivamente no histórico do comportamento, devendo ser feito pela exclusão de outras patologias ou problemas socioambientais. Os sintomas devem, obrigatoriamente, trazer algum tipo de dificuldade ou impedimento para a realização de tarefas.

Existem dois principais conjuntos de critérios diagnósticos de uso corrente, um baseado na Classificação Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais, 10ª revisão - CID-10 (OMS, 1993)¹¹ e outro baseado nos critérios do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-IV), 4ª edição (APA, 2004)². De acordo com o CID-10, o diagnóstico desse transtorno requer níveis anormais de hiperatividade, desatenção e impulsividade durante pelo menos seis meses. Publicado em 2000 e revisado em 2004, a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-IV cita cinco critérios a serem considerados no diagnóstico do TDAH:

1. Pelo menos seis sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade devem persistir durante pelo menos seis meses a um ponto inconsistente com o desenvolvimento normal.
2. Alguns sintomas devem estar presentes antes dos 7 anos de idade.
3. Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (p. ex., na escola ou trabalho e em casa).
4. A deficiência deve ser clinicamente significativa em relação ao desempenho social, acadêmico ou ocupacional.
5. Não deve ocorrer exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro distúrbio psicótico. Também não devem ser melhor explicados por outros distúrbios mentais.

Assim, o TDAH inclui três subtipos: um subtipo combinado em que todos os três sinais essenciais estão presentes (hiperatividade, desatenção e impulsividade), um subtipo predominantemente desatento em que a desatenção está presente, mas não a hiperatividade ou impulsividade e um subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo no qual hiperatividade e impulsividade estão presentes, mas não a desatenção. A definição do DSM-IV do TDAH combinado é semelhante à definição de transtorno hipercinético.¹⁰

É importante ressaltar que a escolha dos critérios de diagnóstico tem implicações importantes em termos da prevalência da doença, bem como na tomada de decisões sobre o tratamento. Além disso, o diagnóstico é dificultado pelo fato de depender fortemente de relatos dos pais e professores e da inexistência de exames laboratoriais confiáveis que possam confirmar esse tipo de problema.

Estimativas de prevalência do TDAH variam amplamente dentro e entre países. Segundo o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2009)¹⁰ em torno de 5% das crianças e adolescentes cumprem os critérios de diagnóstico do DSM-IV para TDAH, o que corresponde a 366.000 crianças e adolescentes na Inglaterra e País

de Gales. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em 2007, considerou-se que aproximadamente 9,5% (5,4 milhões) de crianças e adolescentes americanos de 4 a 17 anos tinham TDAH. No Brasil, estimativas de prevalência de TDAH em crianças e adolescentes variaram amplamente, de 0,9% a 26,8% nas pesquisas realizadas.³

Sabe-se ainda que crianças/adolescentes do sexo masculino são mais acometidos, em uma proporção que varia de 4 a 10 meninos para 1 menina. O curso do TDAH é altamente variável e pode persistir em aproximadamente 50% a 70% dos casos na idade adulta.¹⁶ A presença de comorbidades é um fator de confusão constante na avaliação de crianças portadoras de TDAH.¹³

O tratamento atual do TDAH inclui uma série de intervenções sociais, psicológicas, comportamentais e farmacológicas. Os estimulantes do sistema nervoso central (metilfenidato e dexanfetamina) têm sido utilizados no tratamento da TDAH durante muitos anos e, mais recentemente, a atomoxetina foi introduzida como uma opção terapêutica.

Silva (2005)¹⁶ alerta para o fato de que, no Brasil, a mídia tem divulgado em excesso o TDAH como o grande culpado e, em alguns casos, a única causa de dificuldades escolares nas crianças de uma forma geral. Segundo o autor, no contexto brasileiro, temos que ser parcimoniosos com esse diagnóstico, que em alguns casos é superestimado e tem sido utilizado como válvula de escape por famílias, escolas e profissionais. Certamente, isso tem seu reflexo na crescente utilização de fármacos para o tratamento do TDAH em nosso meio. Outros autores ressaltam também a contribuição do metilfenidato no amplo processo de medicalização social e alteração das fronteiras entre normal e patológico.¹²

Metilfenidato

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação-chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do TDAH, que pode incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais. Seu uso é indicado em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Está disponível em comprimidos de liberação imediata (*Ritalin, Cephalon; Equasym, UCB Pharma*), que normalmente são administrados em duas ou três doses diárias e em formulações de liberação modificada, que permitem a administração de uma dose diária (*Concerta XL, Janssen-Cilag; Equasym XL, a UCB Pharma*). No Brasil o fármaco é comercializado com os nomes Concerta, Ritalina e Ritalina LA. O tratamento com formulações de liberação

imediate de metilfenidato deve ser iniciado com uma dose de 5 mg, uma ou duas vezes por dia, e aumentada, se necessário, até um máximo de 60 mg por dia.¹⁰ As reações mais comuns ao uso da ritalina são nervosismo, dificuldade para dormir e perda do apetite.^{iv}

O Quadro 1 apresenta um resumo das principais características do medicamento.

Quadro 1. Informações sobre o metilfenidato.

- **Grupo terapêutico:** Psicoestimulante do Sistema Nervoso Central, código ATC: N06BA04.
- **Nomes comerciais no Brasil:** Concerta®, Ritalina® e Ritalina LA®.
- **Laboratórios farmacêuticos produtores:** Janssen-Cilag Farmacêutica (Concerta) e Novartis Biociências (Ritalina).
- **Apresentações farmacêuticas:** Comprimido simples de 10mg, Comprimido revestido de liberação controlada de 18mg, 36mg e 54mg e Cápsula gelatinosa dura com microgrânulos de liberação modificada de 20mg, 30mg e 40mg.
- **Ano de aprovação para comercialização no Brasil:** 1998 (Ritalina) e 2002 (Concerta).
- **Tipo de receituário no Brasil:** Notificação de receita amarela (Lista A3), conforme a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.
- **Embalagem do medicamento:** FAIXA PRETA, com os dizeres: "Venda sob Prescrição Médica" - "Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica".
- **Classificação de risco de uso na gravidez³:** Categoria C (os medicamentos classificados nessa categoria somente devem ser administrados durante a gravidez se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto, ou seja, se estritamente necessário).
- **Risco de uso na lactação³:** Não há relatos sobre o uso durante a lactação humana. Devido seu baixo peso molecular, a passagem para o leite materno é esperada.
- **Classificação de risco que afeta a capacidade de condução de veículos⁴:** Categoria I (os medicamentos classificados nessa categoria podem produzir efeitos moderados sobre a capacidade de conduzir veículos). Os efeitos que podem afetar negativamente a capacidade de condução são: euforia, nervosismo, agressividade, fadiga, tremor, agitação e alterações visuais.
- **Alguns eventos adversos^{1,2,5}:** dores gastrointestinais, dor de cabeça, supressão do crescimento, aumento da pressão sanguínea, distúrbios psiquiátricos, redução do apetite, depressão, crise de mania, tendência à agressividade, morte súbita, eventos cardiovasculares graves e excessiva sonolência.

Fonte: SNGPC. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC, 2012.³

OBJETO

Este PTC foi realizado para responder à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da SES-SP sobre as indicações para o uso de metilfenidato para o tratamento de crianças e adolescentes portadoras de TDAH.

MÉTODO

Para a realização deste PTC utilizamos como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde.⁴

A pergunta da investigação foi formulada com base no método PICO:

POPULAÇÃO: crianças e adolescentes (4 a 17 anos) com diagnóstico de TDHA

^{iv} Bula da ritalina (cloridrato de metilfenidato, Novartis). [acesso em 15 de dezembro de 2012. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26162-1-0%5D.PDF>

INTERVENÇÃO: metilfenidato

CONTROLE: crianças/adolescentes sem tratamento farmacológico ou placebo.

OUTCOMES: sintomas principais (medidas de desatenção, hiperatividade, impulsividade); qualidade de vida; efeitos adversos (incluindo perda de apetite, dor de cabeça, insônia, dor de estômago e perda de peso); desempenho educacional.

Iniciou-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde. De 54 registros, três foram selecionados para análise (King et al 2006; NICE 2009 e Charach et al, 2011).^{8,10,6}

Após análise destes documentos realizou-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PUBMED e EMBASE, publicados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, uma vez que na revisão da AHRQ foram incluídos estudos publicados até 31 de maio de 2010. De 61 artigos identificados no PUBMED e 53 no EMBASE, nenhum foi selecionado para análise por não atender aos parâmetros definidos no “PICO”, ou seja, os estudos identificados realizavam comparações entre diferentes drogas ou drogas com diferentes formulações para o tratamento do TDAH, fugindo ao escopo deste PTC. Desta forma, foram analisados um informe de ATS e duas revisões sistemáticas quanto à eficácia e segurança do metilfenidato para crianças e adolescentes com TDAH.

Busca na *National Guideline Clearinghouse*^v por protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas identificou quatro *guidelines* (Dobie et al, 2012; *American Academy of Pediatrics*, 2011; *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2009; NICE, 2008).^{7,1,15,9} Por meio do Google Acadêmico identificou-se o *guideline* da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011)⁵. Busca no Portal do Ministério da Saúde não identificou protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas sobre TDAH.

RESULTADOS

Eficácia e segurança

A seguir apresentam-se os principais resultados três estudos incluídos.

Publicada em 2006, a revisão sistemática King et al⁸ incorpora trabalhos de três revisões sistemáticas anteriores: da *American Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) publicada em 1999 ; do *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA, 1999) e do *National Institute for Health and Clinical*

^v *National Guideline Clearinghouse* é uma iniciativa da *Agency for Healthcare Research and Quality*, dos Estados Unidos; <http://guideline.gov/index.aspx>

Excellence (NICE). O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar efetividade clínica e custo-efetividade do metilfenidato oral, dexanfetamina e atomoxetina em crianças e adolescentes até 18 anos com TDAH (incluindo desordem hipercinética). Foram incluídos 65 estudos, sendo 40 das três revisões anteriores, 20 ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) e 1 revisão sistemática, além de 4 “*commercial-in-confidence papers*”. Para efetividade clínica foram utilizados dados sobre os principais resultados de hiperatividade (usando qualquer escala) e impressão clínica global (como *proxy* de qualidade de vida). Para efeitos adversos, escalas autoavaliativas ou relatórios de pais foram utilizados. Como nos estudos prévios (NICE e revisões AHRQ e CCOHTA), os estudos sugerem que o metilfenidato é efetivo em reduzir a hiperatividade e melhorar a qualidade de vida em crianças. As principais conclusões dos autores foram:

1. A terapia com drogas mostrou-se superior à terapia sem drogas;
2. Não se verificou diferenças significativas entre as várias drogas em termos de eficácia ou efeitos colaterais;
3. Os benefícios adicionais de terapia comportamental (em combinação com terapia com drogas) foram incertos.

Em relação aos efeitos adversos, os autores concluíram que faltam dados adequados e informativos sobre efeitos adversos potenciais do metilfenidato, dexanfetamina e atomoxetina. Embora pareça haver a relação de alguns sintomas com a dose ou a droga utilizada, uma revisão sistemática anterior já apontava a necessidade de pesquisas posteriores sobre queixas somáticas.

Chamou a atenção que os autores referem que a maioria dos estudos que avaliou a efetividade do metilfenidato não relatou adequadamente a metodologia. A revisão realça ainda limitações potenciais na literatura existente, particularmente em estimar a efetividade do tratamento e o seu valor social.

O NICE publicou, em 2009,¹⁰ uma atualização do informe *Technology Appraisal 98*, de 2006, sobre o uso do metilfenidato, atomoxetina e dexamfetamina para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes. Foram identificados 64 ECR que atingiram os critérios de inclusão para a revisão sistemática, sendo que um estudo que não se enquadrava nos critérios (por se tratar de manejo clínico e não de uma droga específica) também foi incluído. Os desfechos clínicos variaram muito de estudo para estudo, o que dificultou a comparabilidade entre os diferentes ensaios clínicos analisados. No tocante à comparação da eficácia entre o metilfenidato e placebo, objeto deste PTC, os autores verificaram que a maioria dos estudos já havia sido incluída no informe anteriormente publicado (em 2006) e os resultados dos estudos adicionais eram consistentes com aqueles identificados na avaliação anterior. As evidências dos ECR sugerem que o metilfenidato é eficaz para reduzir sintomas

centrais do TDAH. Em relação à comparação entre o metilfenidato de ação imediata e formulações modificadas, pouca evidência de diferenças na eficácia foi identificada. Da mesma forma, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na incidência de efeitos adversos na comparação entre as duas formulações da droga.

Charach et al (2011)⁶, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise que procurou responder, entre outras perguntas, qual seria a eficácia e eventos adversos do tratamento de crianças menores de 6 anos de idade com Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou distúrbio de comportamento disruptivo (DCD).

Foram realizadas buscas no MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EMBASE, PsycINFO e ERIC a partir de 1980 a 31 de maio de 2010. As intervenções farmacológicas relatadas nesta revisão incluem: 1. Psicoestimulantes (metilfenidato – MPH, Dextroanfetamina – DEX, Misto de sais de anfetamina - MAS); 2. Noradrenalina, inibidor seletivo da recaptação (Atomoxetina - ATX); 3. Agonista alpha-2 (Guanfacina de liberação prolongada - GXR). As intervenções não medicamentosas relatadas nesta revisão incluem: 1. Treinamento do comportamento dos pais (manuais destinados a ajudar os pais a gerir o comportamento da criança problema usando recompensas e consequências não punitivas); 2. Intervenções psicossociais (qualquer um de uma série de intervenções visando ajudar as crianças e suas famílias através de terapias psicológicas e sociais, por exemplo, psicoeducacional, aconselhamento dos pais e treinamento de habilidades sociais); 3. Intervenções comportamentais (manuais destinados a ajudar os adultos a utilizar recompensas e consequências não punitivas); 4. Intervenções com base na escola, em que os professores são os principais interventores e intervenção ocorre em uma sala de aula ou na escola.

Em relação aos resultados, as medidas dos desfechos são relatadas como diferenças de médias padronizadas (DPM) segundo a qual a diferença no resultado (usando medidas contínuas) entre os grupos intervenção e comparação é dividida pelo desvio padrão combinado para estimar a eficácia da intervenção. Por convenção: 0,2 representa um efeito pequeno; 0,5 um efeito moderado e 0,8 um grande efeito. Avaliou-se a força do conjunto de provas usando o contexto da abordagem GRADE modificado.^{vi} Dos estudos incluídos, apenas um subconjunto pode ser agrupado para uma meta-análise.

Oito estudos sobre treinamento do comportamento dos pais (TCP) com 424 participantes foram classificados como de "boa" qualidade. A FGP foi grande quanto à melhoria do comportamento da criança, com uma DPM de -0,68 (IC 95% de -0,88 a -0,47). Um único estudo de "boa" qualidade foi selecionado para analisar o metilfenidato, com 114 pré-escolares, apresentando FGM pequena quanto à melhoria

^{vi} O sistema GRADE classifica as recomendações como fortes ou fracas e tem sido utilizada como referência por diversas agências. A qualidade das provas é apresentada pelas letras A (alta qualidade), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa). A força da recomendação é de 1 (forte) a 2 (fraca).

do comportamento da criança (DPM -0,83; IC 95% de -1,21 a -0,44). Efeitos adversos estavam presentes para crianças tratadas com MPH e não foram mencionados com relação ao TCP.

O estudo incluiu também uma discussão sobre questões contextuais e fatores relacionados à prevalência subjacente e a taxas de diagnóstico e tratamento. Dados de base populacional foram relativamente escassos e não tinham métodos uniformes e configurações, interferindo na interpretação. As provas disponíveis sugerem que a prevalência da TDAH varia menos do que as taxas de diagnóstico e tratamento. Os padrões de diagnóstico e tratamento parecem estar associados a fatores como local, período de tempo, características do paciente e ou fornecedor.

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

Em 2011, a Academia Americana de Pediatria (AAP) publicou um protocolo para o diagnóstico, avaliação e tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, atualizando publicações anteriores, de 2000 e 2001.¹ A primeira diferença em relação às recomendações anteriores foi a expansão da faixa etária, que era de 6-12 anos, para crianças entre 4 e 18 anos. Para a elaboração das recomendações, a AAP apoiou a criação de um subcomitê formado por médicos da atenção primária e especialistas, assim como epidemiologistas do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). Esse grupo formulou uma série de questões de pesquisa para direcionar uma ampla revisão baseada em evidências, em parceria com o CDC e Universidade de Oklahoma. A análise dos resultados relacionados com o tratamento do TDAH foi baseada em recente revisão de evidências de Charach et al (2011)⁶ e foi complementada por provas identificadas através da revisão do CDC. A revisão incluiu questões relacionadas ao diagnóstico e tratamento (objeto deste PTC), focados em três áreas: eficácia e segurança de medicamentos para crianças e adolescentes; eficácia e segurança de intervenções psicossociais e existência de terapias adicionais. As principais conclusões foram:

- 1) os médicos da atenção primária devem iniciar a avaliação do TDAH para crianças/adolescentes de 4 a 18 anos que apresentem problemas comportamentais ou acadêmicos e sintomas de déficit de atenção, hiperatividade ou impulsividade (qualidade de evidência B/forte recomendação);
- 2) O diagnóstico deve ser feito por meio dos critérios estabelecidos pelo DSM-IV, incluindo a documentação de comprometimento em mais de um contexto (qualidade de evidência B/forte recomendação);
- 3) os médicos da atenção primária devem incluir a avaliação de outras condições que podem coexistir com o TDAH (qualidade de evidência B/forte recomendação);

4) os médicos da atenção primária devem reconhecer que o TDAH é uma condição crônica e que as crianças necessitam de cuidados especiais (qualidade de evidência B/forte recomendação);

5) o tratamento do TDAH vai depender da idade do paciente:

-para pré-escolares (4-5 anos) o tratamento de primeira linha deve ser baseado em terapias comportamentais administradas por pais e/ou professores, baseadas em evidências científicas (qualidade de evidência A/forte recomendação);

-para crianças de 6-11 anos, os médicos devem prescrever medicamentos aprovados para o tratamento do TDAH (qualidade de evidência A/forte recomendação) e/ou terapias comportamentais administradas por pais e/ou professores, preferencialmente ambos (qualidade de evidência B/forte recomendação). A evidência é particularmente mais forte para as drogas psicoestimulantes.

-para adolescente (12-18 anos) os médicos da atenção primária devem prescrever medicamentos aprovados para o tratamento do TDAH (qualidade de evidência A/forte recomendação) e podem recomendar terapias comportamentais administradas por pais e/ou professores (qualidade de evidência C), preferencialmente ambos.

6. O médico da atenção primária deve dosar a medicação para TDAH para obter o máximo benefício com o mínimo de efeitos adversos (qualidade de evidência B / forte recomendação).

O *guideline* da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011)⁵, refere que todos os aspectos da vida da criança (sociais, emocionais, comportamentais e escolares) devem ser tratados por meio de uma abordagem multimodal e que os medicamentos são um aspecto importante do tratamento. E estabelece treze critérios na seleção de medicamentos para o tratamento do TDAH: idade e variação individual, duração do efeito, velocidade de ação do fármaco, subtipos de TDAH, perfil de sintomas comórbidos, comorbidade psiquiátrica, histórico do uso de medicamentos, atitudes em relação à utilização de medicamentos, acessibilidade, problemas médicos e outros medicamentos, características associadas semelhantes aos efeitos colaterais dos medicamentos, estimulantes combinados com outros medicamentos, atitude do médico quanto aos fármacos para TDAH.

O *guideline* elaborado por Dobie et al para o *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI, 2012)⁷ recomenda que a decisão de usar a medicação seja realizada em conjunto com os pais depois de uma discussão aprofundada sobre benefícios esperados e riscos potenciais. Fatores como a idade da criança, gravidade dos sintomas e da presença de comorbidade devem ser considerados. Com relação ao metilfenidato, as crianças com TDAH do tipo predominantemente desatento podem responder bem a baixas doses,

enquanto aquelas do tipo predominantemente hiperativo obtêm mais resposta positiva com doses moderadas a elevadas.

O *guideline* da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2009)¹⁵ discute que as provas indicam os psicoestimulantes como medicação de primeira escolha para os sintomas nucleares do TDAH em crianças, a não ser para crianças com história familiar de anomalias cardíacas. A terapia medicamentosa é recomendada para crianças em idade escolar e jovens com transtorno hipercinético (TDAH grave). Medicação associada a terapias comportamentais é recomendada para crianças em idade escolar e jovens com TDAH e sintomas de comorbidade de transtorno desafiador opositivo e / ou comportamento agressivo e para as crianças em idade escolar e jovens com TDAH e comorbidade com transtornos de ansiedade generalizada.

O *guideline* do NICE (2008)⁹ recomenda que para crianças em idade escolar e jovens com TDAH grave, o tratamento medicamentoso seja oferecido como tratamento de primeira linha. O uso de fármacos nestes casos devem sempre fazer parte de um plano de tratamento abrangente que inclui intervenções psicológicas, comportamentais, educacionais e de aconselhamento. Com relação à escolha do fármaco os profissionais de saúde devem considerar: metilfenidato para TDAH sem comorbidade significativa e para o TDAH com comorbidade de transtorno de conduta.

Estudos sobre custos e avaliações econômicas

A revisão sistemática de King et al(2006)⁸ realça limitações potenciais na literatura existente, particularmente em estimar a efetividade do tratamento, seus méritos individuais e possivelmente para o serviço público. Essas limitações se originam na carência de dados disponíveis e/ou na heterogeneidade dos estudos. Essa heterogeneidade, por seu turno, dificulta a associação ou agrupamento de estudos para fins de identificar a efetividade clínica e seus vários aspectos, bem como alguma forma de avaliação econômica frente a esses resultados.

No Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC (ANVISA, 2012)³, analisam-se dados sobre a utilização do metilfenidato em nosso meio. O estudo utilizou informações do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), um sistema de informação de vigilância sanitária que tem cobertura nacional e registra dados de prescrição e venda de medicamentos/insumos farmacêuticos de interesse para vigilância sanitária, mediante receitas de profissionais habilitados que são aviadas em farmácias e drogarias privadas. Os dados do SNGPC foram considerados como uma aproximação aceitável do consumo de metilfenidato no Brasil, tomando por base o período estudado de 2009-2011. Tomando-se o indicador Dose Diária Definida (DDD)/1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos/dia, o aumento no consumo do fármaco foi de 164% e a estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato no país foi de 74,8%. Considerando o indicador Quantidade de Unidades Físicas Dispensadas

(UFD), entre os estados da região Sudeste, São Paulo obteve a maior estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato (111,89%). Segundo o estudo, no ano de 2011, o gasto direto total estimado das famílias brasileiras com a aquisição de metilfenidato foi de aproximadamente R\$ 28,5 milhões, gerando um valor de R\$ 778,75 por 1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos. Os estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná, que englobam a mesma alíquota percentual de imposto (18%), obtiveram o maior gasto por 1.000 crianças (R\$ 1.110,40). Os autores concluem que os dados mostram uma tendência de uso crescente desse medicamento no Brasil e que a pergunta que precisa ser respondida é se esse uso está sendo feito de forma segura, isto é, somente para as indicações aprovadas no registro do medicamento e para os pacientes corretos, na dosagem e períodos adequados.

De fato, os dados da SES-SP apontam um gasto de R\$ 1,3 milhões no ano de 2012 somente com MPH fornecido para 1.720 pacientes (910 deles por força de ações judiciais).^{vii} A população de 2012, segundo o SEADE, no Estado de São Paulo é de cerca de 8,5 milhões de crianças e adolescentes de 4 a 17 anos. Aplicada a esse contingente populacional a incidência estimada pelo CDC de 9,5% de TDAH nessa faixa etária, têm-se várias centenas de milhares de potenciais consumidores desse medicamento e um problema de enorme dimensão econômica e social, que permanece ainda pouco conhecido e estudado nos seus diversos aspectos entre nós.

Recomendações:

Alguns aspectos são relevantes para a tomada de decisão quanto ao uso do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes.

O primeiro aspecto que merece atenção diz respeito às dificuldades para a realização do diagnóstico do TDAH, em função da diversidade de critérios existentes, da inexistência de exames complementares que possam confirmar esse diagnóstico e pelo fato de que o mesmo é baseado na avaliação subjetiva (mesmo que definidos os critérios e parâmetros diagnósticos) de pais, educadores e profissionais de saúde. Vale lembrar que existe uma tendência à flexibilidade dos critérios diagnósticos, os quais assumem a possibilidade de classificação de diversos subtipos de transtorno.

O segundo aspecto está intimamente relacionado ao primeiro e consiste na análise do contexto no qual o medicamento está sendo utilizado. A medicalização da sociedade tem sido alvo de amplo debate nos dias atuais e, certamente, o rápido e crescente uso do metilfenidato em nosso meio pode ser um reflexo desse fenômeno, potencializado pelas dificuldades contemporâneas ligadas à educação de crianças e adolescentes. No caso brasileiro, os dados apresentados pelo Boletim da ANVISA (2012) confirmam o

^{vii} Informação obtida da Lista de fármacos para solicitação de elaboração de parecer técnico científico, da CCTIES/SES-SP, 21/11/2012.

expressivo aumento do consumo desse fármaco e a necessidade de um olhar diferenciado sobre os reais benefícios e potenciais riscos da utilização desse medicamento.

Outro aspecto que merece atenção relaciona-se às dificuldades identificadas na busca de evidências sobre a eficácia e segurança desse medicamento no tratamento do TDAH. Alguns problemas metodológicos apontados, como as diferenças em relação à formulação, dosagem, duração do tratamento e diversidade de desfechos clínicos (baseados em avaliações subjetivas de pais e educadores), dificultam a avaliação dos resultados, sejam eles relacionados à eficácia, efetividade ou ao impacto econômico do tratamento.

Com base no levantamento bibliográfico realizado, nas ponderações realizadas acima e nas evidências disponíveis, a indicação do metilfenidato para o tratamento do TDAH deveria considerar:

1. A definição clara dos critérios adotados para o diagnóstico do TDAH;
2. A faixa etária: as evidências apontam que o metilfenidato deve ser indicado para crianças acima de 6 anos, sendo as terapias comportamentais o tratamento de primeira escolha até essa idade; acima de 6 anos o metilfenidato seria a primeira escolha para o tratamento, devendo-se considerar a indicação de terapias comportamentais associadas, especialmente para crianças até os doze anos.
3. A adequação da dosagem do medicamento de acordo com o tipo de transtorno, a fim de evitar/minimizar possíveis efeitos colaterais.

Tendo em vista o crescente uso do metilfenidato e as lacunas apontadas, recomenda-se ainda a realização de estudos sobre diagnóstico e prevalência do TDAH, bem como avaliações sobre a efetividade e impacto econômico da utilização desse medicamento e nosso meio.

Referências

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder/Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(5):1007-22. [Acesso em 25 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=36881&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>

2. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (Dornelles, C. trad.). 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
3. Brasil. ANVISA. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Boletim de Farmacoepidemiologia*. Ano 2, nº 2; jul./dez. de 2012. [Acesso 20 de fevereiro de 2013]. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim_sngpc_2_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [Acesso em 23 de janeiro de 2012]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
5. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines)*. Third Edition; 2011. [Acesso em 25 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>
6. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, MaJ, Raina P, Schachar R. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 44. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. MME2202 290-02-0020.) AHRQ Publication No. 12-EHC003-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October; 2011. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
7. Dobie C, Donald WB, Hanson M, Heim C, Huxsahl J, Karasov R, Kippes C, Neumann A, Spinner P, Staples T, Steiner L, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents*. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012 Mar. 79 p. [Acesso em 25 de fevereiro de 2012]. Disponível em:

<http://guideline.gov/content.aspx?id=36812&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>

8. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, *et al.* A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 2006;10(23). [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1023.pdf>

9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Sep. 59 p. (Clinical guideline; no. 72). [Acesso em 25 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=14325&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>

10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Review of Technology Appraisal 13. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA98/Guidance/pdf/English>

11. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamentos da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.

12. Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. Ritalin in Brazil: production, discourse and practices. *Interface (Botucatu)* 2010;14(34):499-512. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/icse/v14n34/aop1510.pdf>

13. Pastura G Mattos P, Araujo APQC. . Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-a):1078-83. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n4a/a33v654a.pdf>

14. Santos LF, Vasconcelos LA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2010; 26(4): 717-72. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ptp/v26n4/15.pdf>

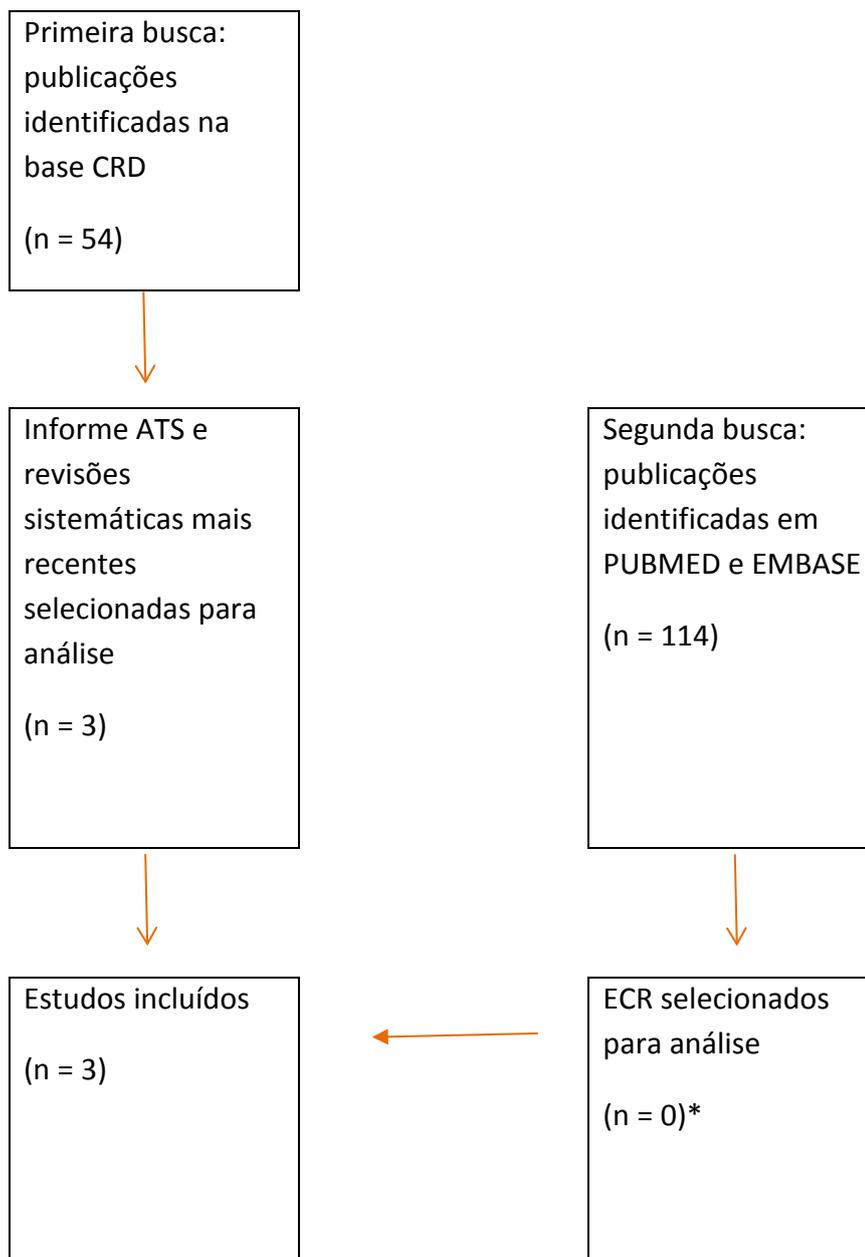
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2009 Oct. 52 p. (SIGN publication; no. 112). [Acesso em 25 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=15540&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22>

16. Silva EJC. Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade em adolescentes. *Adolesc Saúde*. 2005;2(2):25-9. [Acesso em 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=171

ANEXO A. Apresentação da estratégia de busca.

BASE DE DADOS	DATA DA BUSCA	TERMOS UTILIZADOS	RESULTADOS
CRD – Center for Reviews and Dissemination	03/12/2012	Methylphenidate and Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	54 registros 4 selecionados
PUBMED	22/02/2013	("methylphenidate"[MeSH Terms] OR "methylphenidate"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2010/06/01"[PDAT] : "2013/02/22"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	61 registros Nenhum selecionado
EMBASE	22/02/2013	Methylphenidate AND [randomized controlled trial]/lim AND [article]/lim AND ([English]/lim OR [potuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py	53 registros Nenhum selecionado

ANEXO B. Fluxograma da seleção dos estudos.



*Estudos comparando diferentes tratamentos medicamentosos do TDAH, tratamentos medicamentosos com diferentes formulações e dosagens do metilfenidato, fugindo ao escopo deste PTC.

ANEXO C. Qualidade das revisões sistemáticas analisadas.

Parâmetros	King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al.; 2006.	National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.	Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, Ma J, Raina P, Schachar R.; 2011.
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	SIM	SIM	SIM
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada?	SIM	SIM	SIM
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	PARCIALMENTE (limitações apontadas no próprio estudo)	NÃO (a maioria dos estudos sobre a efetividade do metilfenidato não descreveram adequadamente sua metodologia).	SIM
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	SIM (Há recomendações quanto à padronização de novos estudos)	SIM	SIM
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	PARCIALMENTE	SIM	SIM

O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	SIM (Quando possível)	NÃO (a maioria dos estudos apresentou valor de p, mas nenhuma medida de risco com IC)	SIM
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	SIM	SIM	SIM
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	SIM	SIM Ninguém da equipe de investigação teve quaisquer conflitos de interesse a declarar.	SIM

ANEXO 5. Principais resultados das revisões sistemáticas analisadas.

Estudos	Tipo de estudo	Desfechos	Resultados	Limitações
<p>King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Health Technol Assess 2006;10(23).</p>	<p>Revisão sistemática do NHS R&D Health Technology Assessment (HTA) Programme. Incorpora trabalhos de três revisões sistemáticas anteriores (a da American Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) publicada em 1999 (Jadad e cols, 1999); uma do Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) (Miller e cols, 1999) e uma do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) baseada também em evidências do relatório AHRQ (Lord and Paisley,2000).</p>	<p>Para efetividade clínica foram utilizados dados sobre os principais resultados de hiperatividade (usando qualquer escala) e impressão clínica global (como <i>proxy</i> de qualidade de vida). Para efeitos adversos, escalas autoavaliativas ou relatórios de pais foram utilizados. Todos os dados de efetividade clínica e avaliações econômicas (incluindo modelos de acompanhamento) constantes das “submissões das companhias” foram avaliados.</p> <p>Um novo modelo foi</p>	<p>Efetividade Clínica: Como nos estudos prévios Relatório NICE, e as Revisões AHRQ e CCOHTA, a maioria de estudos sobre MPH sugerem que é efetiva em reduzir a hiperatividade e melhorar a qualidade de vida (como determinado pela Impressão Clínica Global) em crianças.</p>	<p>A maioria dos estudos que avaliaram efetividade do MPH não relataram adequadamente a metodologia. Consequentemente a confiabilidade do estudo é desconhecida. Parece haver pouca evidência suportando a diferença entre as apresentações de liberação imediata ou retardada.</p> <p>Baseado em pequeno número de estudos e apenas um deles com a descrição adequada da metodologia.</p> <p>Estudos sobre ATX mais frequentemente relataram adequadamente a metodologia e</p>

	<p>Objetivo: avaliar efetividade clínica e custo-efetividade do Metilfenidato (hidroclorato-cloridrato) oral, Dexanfetamina (sulfato) e Atomoxetina (hidroclorato-cloridrato) em crianças e adolescentes até 18 anos com DDAH (incluindo desordem hiperkinética) . Foram incluídos 65 estudos, sendo 40 das três revisões anteriores, 20 RCT e 1 revisão sistemática da atualização além de 4 “commercial-in-confidence papers”</p>	<p>desenvolvido para avaliar o CUSTO-EFETIVIDADE dos tratamentos alternativos em termos de custo por ANOS DE VIDA AJUSTADOS POR QUALIDADE, usando um modelo misto de comparação de tratamentos para estimar as taxas médias diferenciais de respostas. Simulação Monte Carlo foi usada para refletir incerteza nos resultados de custo efetividade.</p>	<p>os resultados são provavelmente mais confiáveis.</p> <p>Poucos estudos compararam diretamente uma droga com outra. O relatório NICE prévio sustentou que parecia haver pouca evidência de diferença de efetividade entre MPH e DEX. Não foram encontrados estudos recentes sobre isso. Embora os existentes reportassem resultados variáveis, o único estudo que reportou diferenças não estatisticamente significantes entre as duas drogas foi considerado de boa qualidade, enquanto a qualidade dos outros foi incerta porque sem relato adequado de metodologia. Um estudo comparando MPH e ATX não encontrou diferenças, mas devido a descrição inadequada de metodologia, os resultados devem ser vistos com cautela. Poucos</p>
--	---	---	--

				<p>estudos entre os incluídos examinaram uma intervenção não farmacológica com MPH, DEX ou ATX. Geralmente os resultados foram variáveis e os estudos heterogêneos no que concerne às intervenções não farmacológicas examinadas e as escalas usadas para medir os desfechos.</p> <p>Faltam dados adequados e informativos sobre efeitos adversos potenciais do MPH, DEX e ATX. Embora pareça haver a relação de alguns sintomas com a dose ou a droga utilizada, uma revisão sistemática anterior já apontava a necessidade de pesquisas posteriores sobre queixas somáticas.</p>
--	--	--	--	--

				<p>A revisão realça limitações potenciais na literatura existente, particularmente em estimar a efetividade do tratamento.</p> <p>Essas limitações se originam na falta de dados disponíveis. Um modelo econômico novo foi desenvolvido por esse relatório. Associação de estudos foi limitada na revisão de efetividade clínica, devido à heterogeneidade entre os estudos. Algum grau de associação, porém, é necessário para se operar um modelo econômico. A heterogeneidade foi superada através da colocação do caso base em estudos que são mais similares em termos de como medem os desfechos de interesse. Numa série de análise de sensibilidade mais estudos foram incluídos através do relaxamento do critério de similaridade na medida do desfecho. Faltam</p>
--	--	--	--	---

				<p>dados sobre utilização de recursos associados com DDAH no Reino Unido e assim o modelo se baseia em estimativas feitas por experts.</p> <p>Dada a ausência de evidências disponíveis para diferenças estatisticamente significantes de eficácia entre as drogas alternativas, os resultados do modelo econômico foram largamente direcionados pelo custo das drogas, no qual há marcantes diferenças.</p> <p>O modelo tem limitações, como identificado na revisão de efetividade clínica: descrição pobre dos estudos, poucos dados para discriminar entre drogas quanto à efetividade ou eventos adversos, ou para avaliar eficácia de longo prazo e eventos adversos associados ao manejo medico da DDAH. Os dados não permitem discriminação entre pacientes por subtipo de DDAH, idade, gênero ou tratamento prévio – o que deve ser levado e conta ao interpretar os resultados.</p>
--	--	--	--	---

<p>National Institute for Health And Clinical Excellence, 2009.</p>	<p>Revisão sistemática que examina a eficácia clínica e custo-efetividade do metilfenidato por via oral</p> <p><i>(Ritalin[®], Equasym[®], Equasym XL[®], Concerta[®] XL) Dexanfetamina</i></p> <p><i>(Dexedrine[®]) e atomoxetine (Strattera[®])</i> em crianças e adolescentes</p> <p>(menores de 18 anos de idade) com diagnóstico de déficit de atenção e hiperatividade</p> <p>(TDAH) (incluindo transtorno hipercinético). Trata-se de uma atualização da revisão publicada pelo NICE em 2006.</p>	<p>Os desfechos considerados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medidas de desatenção, hiperatividade, impulsividade); -qualidade de vida (Impressão Clínica Global ou índices de gravidade gerais foram usados como <i>proxy</i> de qualidade de vida); -efeitos adversos (incluindo perda de apetite, dor de cabeça, dor de estômago, insônia, e perda de peso); -desempenho educacional (incluindo vários testes de soletração, leitura, matemática, ou por precisão e 	<p>Principais conclusões:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. A terapia com drogas mostrou-se superior à terapia sem drogas; 5. Não se verificou diferenças significativas entre as várias drogas em termos de eficácia ou efeitos colaterais; 6. Os benefícios adicionais de terapia comportamental (em combinação com terapia com drogas) são incertos. 	<p>Os estudos clínicos usaram um grande número de diferentes instrumentos para medir os resultados-chave, sintomas nucleares e / ou qualidade de vida. Isso faz com que as comparações entre diferentes ensaios seja difícil.</p> <p>Além disso, a maioria dos estudos que avaliou a</p> <p>eficácia do MPH não relatou adequadamente a metodologia empregada.</p>
---	--	---	--	--

		produtividade das tarefas.)		
Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, Ma J, Raina P, Schachar R.; 2011.	<p>Revisão sistemática com meta-análise que procurou responder as seguintes perguntas:</p> <p>1. Entre as crianças menores de 6 anos de idade com Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou distúrbio de comportamento disruptivo (DCD), qual a eficácia e eventos adversos do tratamento?</p> <p>2. Entre pessoas de 6 anos de idade ou mais com TDAH, qual a eficácia e eventos adversos após 12 meses ou mais de qualquer combinação de acompanhamento ou tratamento, incluindo, mas não se limitando a 12 meses ou mais de tratamento contínuo?</p>	Nenhum limite foi estabelecido para resultados sobre eficácia ou eventos adversos	<p>Eficácia das intervenções para o TDAH e DCD em crianças menores de 6 anos de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervenções comportamentais para pais (TCP) são uma opção de tratamento eficaz para pré-escolares com DCD e mostram benefício também para os sintomas de TDAH (FGP: alta e DPM: -0,68; IC 95% de -0,88 a -0,47). Estudos indicam eficácia de longo prazo de intervenções para pais de pré-escolares com DCD e sintomas de TDAH, com provas de que os benefícios são mantidos por até 2 anos. Também parece haver um efeito dose-resposta. • MPH (de curta duração, de libertação imediata) é eficaz e segura para o tratamento de sintomas de TDAH, mas não há acompanhamento de longo prazo em pré-escolares (FGP: baixa e DPM: -0,83; IC 95% de -1,21 a -0,44). • Intervenções com base na casa e na escola ou creche indicam que onde não há barreira socioeconômica estas intervenções funcionam tanto quanto um programa estruturado de educação dos pais; onde há barreiras socioeconômicas, a sala de aula parece ser a melhor intervenção e isto parece 	<p>Eficácia das intervenções para o TDAH e DCD em crianças menores de 6 anos de idade:</p> <p>TCP – 5 estudos de boa qualidade</p> <p>MPH – apenas 1 estudo de boa qualidade</p> <p>Intervenções casa/escola/creche - provas obtidas de alguns relatórios</p>

	<p>3. Como medir prevalência da TDAH e taxas de diagnóstico e tratamento para TDAH conforme região geográfica, período de tempo, tipo de provedor, e características sociodemográficas?</p> <p>Busca realizada: MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EMBASE, PsycINFO e ERIC a partir de 1980 a 31 de maio de 2010.</p> <p>As intervenções (isoladas ou em combinação) podiam ser comparadas com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • O mesmo fármaco com dose ou duração diferentes 		<p>estar relacionado à falta de engajamento dos pais e de participação em sessões TCP. Os benefícios relativos a este tipo de intervenção diminuiu após 2 anos (FGP: insuficiente).</p> <p>Eficácia de longo prazo (> 1 ano) de intervenções para TDAH em pessoas com 6 anos e mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psicoestimulantes controlam sintomas de TDAH e são geralmente bem tolerados por meses a anos (FGP: baixa). Uso do MPH no contexto de cuidadosa monitoria da medicação mostra boa evidência de benefícios por 14 meses (DPM: -0,54; IC 95% de -0,79 a -0,29). ATX é eficaz para os sintomas de TDAH e bem tolerada mais de 12 meses (DPM: -0,40; IC 95% de -0,61 a -0,18). • Psicoestimulantes combinados com tratamento comportamental – 2 coortes indicam que tanto MPH e psicoestimulantes combinados com tratamento comportamental são eficazes no tratamento de TDAH mais TOD em crianças, principalmente meninos de 7-9 anos com inteligência normal com tipo combinado de TDAH, especialmente durante os primeiros 2 anos de tratamento. Vários relatórios a partir de um estudo de alta qualidade sugerem que psicoestimulantes combinados com tratamento 	
--	---	--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Outro fármaco • Intervenção comportamental • Intervenção Psicossocial • Intervenção Académica • Qualquer combinação de fármacos e intervenções 		<p>comportamental oferecem melhores resultados do que o fármaco sozinho para alguns subgrupos de crianças com TDAH do tipo combinado (FGP: baixa e DPM: -0,70; IC 95% de -0,95 a -0,46).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervenções comportamentais/psicossociais e em escolas/creches (FGP: insuficiente) 	<p>Eficácia de longo prazo (> 1 ano) de intervenções para TDAH em pessoas com 6 anos e mais:</p> <p>Psicoestimulantes - Poucos estudos incluem controlos não tratados. Os estudos foram financiados em grande parte pela indústria.</p> <p>Poucos estudos sobre intervenções comportamentais dificultam elaborar conclusões.</p>
--	--	--	--	---