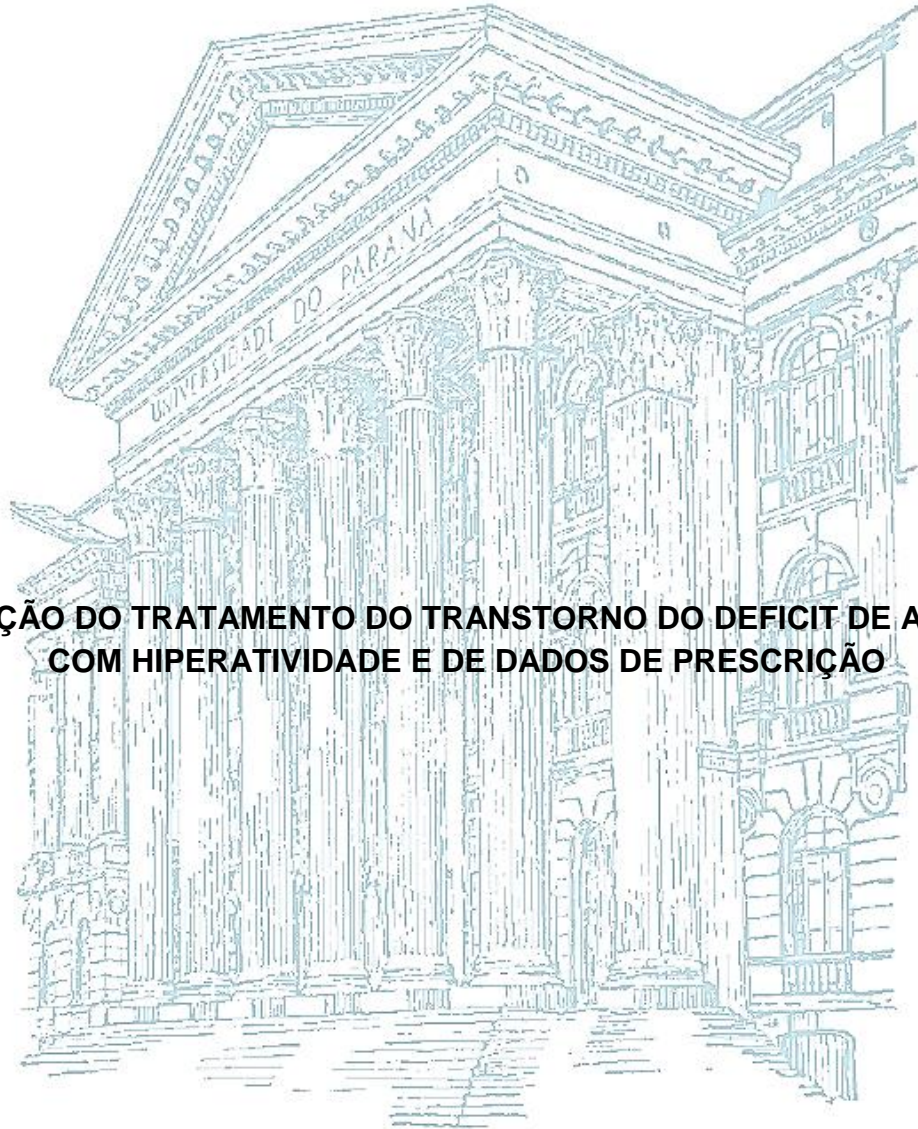


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUZANE VIRTUOSO

**AValiação DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO  
COM HIPERATIVIDADE E DE DADOS DE PRESCRIÇÃO**



CURITIBA

2016

SUZANE VIRTUOSO

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO  
COM HIPERATIVIDADE E DE DADOS DE PRESCRIÇÃO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo  
Coorientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

CURITIBA

2016

Virtuoso, Suzane  
Avaliação do tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade e de dados de prescrição / Suzane Virtuoso – Curitiba, 2016.  
155 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo  
Coorientador: Professor Dr. Cassyano Januário Correr  
Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2016.

Inclui bibliografia

1. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. 2. Revisão sistemática. 3. Meta-análise. 4. Metilfenidato. 5. Judicialização. I. Pontarolo, Roberto. II. Correr, Cassyano Januário. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 618.928589

# TERMO DE APROVAÇÃO

**SUZANE VIRTUOSO**

Título: **"AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE E DE DADOS DE PRESCRIÇÃO"**

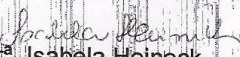
Tese aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Doutor, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.



Prof. Dr. Roberto Pontarolo  
Orientador




Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Andreia Cristina Conegero Sanches  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná



Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Isabela Heineck  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Milene Zanoni da Silva  
Universidade Federal do Paraná



Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Ana Carolina Melchior  
Universidade Federal do Espírito Santo

Curitiba, 04 de março de 2016.

Aos pacientes e aos familiares dos portadores de TDAH  
À minha família  
A Deus

## AGRADECIMENTOS

Ao fim de um longo período de aprendizados é uma alegria ter tantas pessoas especiais para agradecer. Nem todas estão citadas, mas foram muito importantes, obrigada.

Agradeço:

Ao orientador e docente desde a graduação Prof. Dr. Roberto Pontarolo pela orientação, confiança e por estar sempre disposto a providenciar com dedicação incansável a melhor estrutura para o curso de Farmácia da UFPR.

Ao coorientador Prof. Dr. Cassyano Correr, principalmente por ser profissional de vanguarda inspirando os farmacêuticos a serem melhores.

Ao prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós por suas sugestões valiosas e por ser exemplo que ajudou a mudar para melhor os rumos da profissão farmacêutica.

À Astrid pelas contribuições e considerações valiosas que ajudaram a lapidar a pesquisadora.

À Luana Lenzi pela grande ajuda com o raciocínio da estatística, pelas conversas terapêuticas, amizade e generosidade.

Agradeço aos meus queridos amigos do GEATS pela alegria, “almoços felizes”, festas, parceria de trabalhos, enfim...uma grata surpresa essa convivência harmoniosa, produtiva e feliz. Carol U., Suelem, Mario, Camilla, Cassio, Carol G., Flavia, Raquel, Luna, Vinicius, Ariane, Yohanna, Thais P., Mariana, Prof. Angela e em especial à Lorilei, Fernanda e Laiza.

À querida e competente segunda revisora Helena/GEATS, obrigada pela amizade e por aceitar a empreitada tornando-a mais leve.

Aos amigos de outros laboratórios pelos momentos alegres, amizade e ajuda, Inajara, Indianara, Natalia, Rangel, Walleri, Samanta, Geresa, Alexandra e em especial à Thais T.S.

Às amigas de longa data e às novas amigas especiais que fiz em Curitiba, Tatiana, Melina, Fabiana, Patrícia, Sheila, Luciane, Daniele, Silvana, Francielle, Izabel, Clara, Cristiane, Maristela e Ramom.

Ao pessoal do CEMEPAR/PR, Suzan, Gheisa, Fernanda, Priscila, Lilian, Paulo, Sandro, Silvio...pela disponibilidade em ajudar, interesse nos resultados da pesquisa, pela dedicação e seriedade com que desempenham suas atividades para o bem dos pacientes. Em especial à amiga Giovanna pela ajuda na coleta dos dados, pela parceria, apoio e amizade, você foi um grande presente desta jornada.

Às farmacêuticas do DEAF/SESA/PR, por sugerirem o tema da tese. Também por toda ajuda, disponibilidade e pelo trabalho exemplar que têm feito no Paraná. Deise, Mônica, Claudia e em especial à Paula, obrigada pela ajuda técnica e científica, também pela amizade ímpar na qual posso compartilhar idéias e conversas raras.

À Prof. Dra Milene, pela amizade, parceria que se inicia e pela generosidade em fazer tantas pesquisas acontecerem.

À UNIOESTE, pelo incentivo essencial para esta capacitação, aos caríssimos servidores, ex-alunos e professores do curso de Farmácia e às grandes amigas que tenho lá. Em especial à “minha veterana” de Doutorado, Andreia, de quem recebi muitas dicas, acolhimento, incentivo e com quem sempre podia partilhar as angústias e alegrias.

À Neuza e Laiza que me presentearam com a oportunidade de uma experiência feliz partilhando conhecimentos do TDAH com educadores do município de Nova Aurora e região.

Aos amigos da Comissão de Farmácia Comunitária do CRF – PR que entenderam meu distanciamento e ausência em vários compromissos nesse período. Por serem profissionais transformadores e exemplares e claro, pelas divertidas conversas.

Ao Moacir pela convivência agradável, produtivas conversas intelectuais, por me ajudar a descobrir uma nova forma de observar o mundo.

A todos meus familiares, sempre na torcida, tios, tias, primas, primos e em especial aos meus avós (*in memoriam*).

Ao meu irmão Luiz Aurélio por ser presente, por ser exemplo, pela amizade, carinho e compreensão. À minha cunhada Camila sempre acolhedora e exemplo de determinação.

O amor de vocês trouxe um raio de sol, a alegre e carinhosa Lorena, um presente em forma de afilhada e sobrinha....quanto amor e alegrias. Essa figurinha carinhosa tornou o período muito mais lindo e leve, amo vocês.

Aos meus amados pais, Luiz e Leonilda, que ao formarem uma família, buscaram para os filhos a melhor formação moral, espiritual e intelectual possível. Por acreditarem em mim, pelo exemplo de generosidade, trabalho e seriedade. Pelo incentivo, acolhimento e amor.

Finalmente à Deus...que em todas as suas formas me direciona, encaminha, protege, ilumina, dá forças e fé para seguir a caminhada.

“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz  
com aquilo que você sabe”

Aldous Huxley



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDA	Associação Brasileira do Déficit de Atenção
ACTH 4-9	<i>Adrenocorticotropic hormone fractions 4-9</i>
ADHD	<i>Attention Deficit Disorder with Hyperactivity</i>
ADHDRS	<i>Attention Deficit Disorder with Hyperactivity Rating Scale</i>
AC	Apresentação combinada
AG	Ansiedade Generalizada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATX	Atomoxetina
BUP	Bupropiona
BI	<i>Business Intelligence</i>
BSP	Buspirona
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CD	<i>Conduct disorder</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CEMEPAR	Central de Medicamentos do Paraná
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIB	Comissões Intergestores Bipartites
CID (9 ou 10)	Código Internacional de Doenças
CGI	<i>Clinical Global Index</i>
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CFM	Conselho Federal de Medicina
CRM	Conselho Regional de Medicina
d.C.	Depois de Cristo
D4	Variação genética do receptor D4
DAT1	Transportador da dopamina
DA	Distúrbio de Aprendizagem
DAr	Desordem Aritimética
DC	Desordem de Conduta
DCM	Disfunção Cerebral Mínima
DD	Desordem Distímica
DDA	Desordem do Déficit de Atenção
DEAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DED	Desordem Específica de Desenvolvimento
DEX	Dextroanfetamina
DJ	Demanda judicial
DL	Desordem de leitura
DM	Depressão maior
DP	Desvio padrão
DSM	<i>Diagnostic Statistical Manual Of Mental Disorders</i>

ECRdc	Ensaio Clínicos Randomizados duplo-cegos
GGMON	Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos
HTH	<i>Head-to-Head</i>
I <sup>2</sup>	I-quadrado
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
LA	<i>Long action</i>
LC	Liberação controlada
LDX	Lisdexanfetamina
LCM	Lesão Cerebral Mínima
MAS	Sais mistos de anfetaminas
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MPH	Metilfenidato
MS	Ministério da Saúde
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OROS	<i>Osmotic Release Oral System</i>
PBO	Placebo
PD	Apresentação Predominantemente Desatento
PH/I	Apresentação Predominantemente Hiperativo Impulsivo
REMUME	Relações Municipais dos Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RevMan	Software <i>Review Manager</i>
RR	Risco Relativo
RS	Regional de Saúde
SD	<i>Standard Deviation</i>
SESA-PR	Secretaria de Saúde do Paraná
SISMEDEX	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
SLG	Selegilina
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SPSS	Software <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SR	<i>Sustained Release</i>
STF	Supremo Tribunal Federal
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade
TOD	Transtorno Opositivo Desafiador
UFD	Unidades Físicas Dispensadas
UFPR	Universidade Federal do Paraná

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Custo de aquisição de uma caixa em farmácias de propriedade privada dos medicamentos para o tratamento do TDAH e proporção com o salário mínimo 40	
TABELA 2: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas meta-análises .....	67
TABELA 3: Características dos ensaios clínicos randomizados não utilizados nas meta-análises .....	69
TABELA 4: Medicamentos solicitados por demanda judicial para o tratamento do TDAH no Paraná .....	91
TABELA 5: Medicamentos com mais de 10 pacientes cadastrados na demanda judicial para o tratamento do TDAH .....	92
TABELA 6: Relação entre a patologia e o medicamento utilizado, conforme cadastro no SISMEDEX para os casos de demanda judicial no estado do PR .....	93
TABELA 7: Relação entre o tipo de ação judicial e os medicamentos utilizados para o tratamento de TDAH conforme registro no SISMEDEX .....	95
TABELA 8: Dados de consumo de metilfenidato em farmácias de propriedade privada do Paraná conforme o SNGPC/ANVISA .....	96
TABELA 9: Forma de disponibilização de metilfenidato ou lisdexanfetamina pelos municípios do estado do Paraná (Brasil).....	98
TABELA 10: Utilização de literatura como fonte de evidência científica para elaboração de protocolo clínico das REMUME pelos municípios do estado.....	98
TABELA 11: Medicamentos para o tratamento do TDAH fornecidos por Regional de Saúde do estado do Paraná e forma de fornecimento em 2014 .....	100
TABELA 12: Dados da dispensação de metilfenidato e lisdexanfetamina nos municípios que responderam o questionário.....	101
TABELA 13: Quantidade de comprimidos de metilfenidato fornecidos por Regional de Saúde do Paraná em 2014.....	102
TABELA 14: Municípios com metilfenidato incluído na REMUME e com pacientes de demanda judicial contra o Estado do Paraná .....	103

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Representação do mecanismo de ação dos estimulantes cerebrais utilizando como exemplo o metilfenidato.....	39
FIGURA 2: Níveis hierárquicos das evidências científicas.....	52
FIGURA 3: Diagrama do processo de seleção dos estudos .....	65
FIGURA 4: Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item da análise do risco de viés apresentado como porcentagens sobre todos os estudos incluídos .....	73
FIGURA 5: Comparação da eficácia entre metilfenidato e atomoxetina por diferença de média a partir do baseline em três testes psicométricos.....	74
FIGURA 6: Comparação de segurança entre metilfenidato e atomoxetina .....	76
FIGURA 7: Comparação da segurança entre metilfenidato e sais mistos de anfetamina .....	79
FIGURA 8: Comparação de segurança entre metilfenidato e dextroanfetamina.....	81
FIGURA 9: Comparação da segurança entre metilfenidato e bupropiona .....	83
FIGURA 10: Comparação da segurança entre metilfenidato e selegilina .....	85
FIGURA 11: Comparação da segurança entre metilfenidato e buspirona.....	86
FIGURA 12: Distribuição das prescrições por especialidade médica.....	94
FIGURA 13: Representação gráfica da distribuição dos municípios que responderam o questionário conforme número de habitantes .....	97

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma desordem de neurodesenvolvimento, definida por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade com impactos no campo educacional, de lazer, familiar, social, profissional e pessoal. A terapia farmacológica é a primeira linha de tratamento acima dos seis anos de idade e a evidência de eficácia e segurança dentre os medicamentos não está completamente estabelecida. No Brasil o metilfenidato, medicamento mais prescrito para o tratamento do TDAH, não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), mas vem sendo dispensado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) via demanda judicial ou financiado pelo município no caso daqueles que o incorporaram em suas Relações Municipais de Medicamentos (REMUME). **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade e segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes e analisar os dados de prescrição e dispensação no estado do Paraná. **Método:** A pesquisa subdividiu-se em três etapas. A primeira etapa constituiu-se de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de eficácia e segurança (eventos adversos) de medicamentos utilizados no tratamento de crianças e adolescentes portadores do TDAH. Na segunda etapa efetuou-se o levantamento de dados sobre prescrição e dispensação destes medicamentos no estado do Paraná, utilizando informações do banco de demandas judiciais da Secretaria da Saúde, o Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional (SISMEDEX) e os relatórios de venda de medicamentos controlados enviados pelas farmácias de propriedade privada. E na terceira etapa realizou-se o levantamento dos municípios que incorporaram medicamentos para o tratamento do TDAH, como metilfenidato e lisdexanfetamina nas REMUME. **Resultados:** A revisão sistemática incluiu 301 ECRdc e utilizou na meta-análise 17 estudos de comparação direta de medicamentos (5,6%) entre: metilfenidato (MPH) versus selegilina (SLG), atomoxetina (ATX), buspirona (BSP), bupropiona (BUP), dextroanfetamina (DEX), sais mistos de anfetamina (MAS). O MPH demonstrou superioridade de eficácia frente a ATX. Não houve diferença estatisticamente significativa para dor de cabeça (MPH versus MAS, DEX, BUP e SLG); irritabilidade (MPH versus ATX), diminuição de apetite (MPH versus ATX, MAS e DEX), dentre outros. O estado do Paraná tem demandas judiciais de 76 (19,0%) dos municípios por medicamentos para o tratamento do TDAH sendo o metilfenidato 10mg solicitado por meio de ação civil pública em 305 (75,7%) dos casos. A avaliação da incorporação dos medicamentos na REMUME foi possível para 218 (54,6%) municípios do estado. O metilfenidato é custeado por 43 (19,7%) e a lisdexanfetamina por dois (0,9%). Doze (5,5%) construíram protocolo de dispensação baseados em literatura. **Conclusões:** A meta-análise demonstrou não haver evidências suficientes para afirmar superioridade de eficácia e segurança dentre medicamentos comparados. A demanda judicial ocorre para o metilfenidato e seu fornecimento está concentrado em um único município. Por fim, a incorporação desses medicamentos na REMUME vem ocorrendo e acontece sem a construção de um protocolo a base de critérios de evidências científicas, o que pode representar um risco no consumo e em relação à oneração econômica para o Estado.

**Palavras-chave:** Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, Revisão sistemática, Meta-análise, Metilfenidato, Judicialização.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) is a neurodevelopmental disorder in which there are harmful levels of inattention, disorganization and/or hyperactivity-impulsivity. It generates behavioral disorders, with great impact in education, leisure and family, social and professional relationships. For patients over six years old, drug therapy is the first strategy used, and evidences on these drugs efficacy and safety are not completely established. In Brazil, despite the methylphenidate be the most prescribed drug for ADHD, it is not part of the national list of essential drugs (RENAME). However, this drug is supplied by the Unified Health System (SUS) through lawsuit or is financed and incorporated into municipal drugs lists (REMUME). **Objectives:** This study aimed to evaluate the efficacy and safety of ADHD drugs in children/adolescents and analyze its prescribing and dispensing data in the state of Paraná. **Methods:** The research was divided into three stages. In the first step a systematic review and meta-analyses of double-blind randomized clinical trials (DBRCT) on the efficacy and safety (adverse events) of ADHD drugs was performed. In the second stage, we collected data of the prescription and dispensation of these drugs in the state of Paraná, using information from the bank of lawsuit disputes from the Department of Health, the System Exceptional Circumstance Drug Administration (SISMEDEX) and prescription drug sales reports sent by the privately owned pharmacies. In the third stage, a survey of municipalities that have incorporated drugs for the treatment of ADHD in REMUME, such as methylphenidate and lisdexamfetamine, was conducted. **Results:** In the systematic review we included 293 DBRCT and 17 of them (5.8%) were amenable for use in head-to-head meta-analyses between: methylphenidate (MPH) versus selegiline (SLG), atomoxetine (ATX), buspirone (BSP), bupropione (BUP), dextroamphetamine (DEX), mixed amphetamine salts (MAS). The MPH demonstrated superiority against the ATX. There was no statistically significant difference some adverse events such as in headache (MPH versus BUT, DEX, BUP and SLG); irritability (MPH versus ATX), decreased appetite (MPH versus ATX, MAS and DEX). The State of Paraná presents lawsuits of 76 of municipalities (19.0%) for ADHD drugs. Methylphenidate 10mg is requested through public civil action in 305 (75,7%) of cases. The evaluation of the drugs incorporation in REMUME was possible for 218 municipalities (54.6%) in which methylphenidate is funded by 43 (19.7%) and lisdexamfetamine by two (0.9%). Twelve municipalities (5.5%) built dispensing protocol based on literature. **Conclusions:** The meta-analyses showed no sufficient superiorities evidences on the efficacy and safety among drugs. Methylphenidate is obtained by lawsuit and its supply is concentrated in a single region. Finally, the incorporation of these drugs in REMUME has occurred without any protocol or scientific evidences criteria, which may represent a risk for these drugs consumption and an economic burden for the state.

**Keywords:** Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Systematic review, Meta-analyses, Methylphenidate, Judicialization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	19
2.2 Objetivos específicos .....	19
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
3.1 O TRANSTORNO .....	20
3.1.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade .....	20
3.1.2 Histórico do TDAH.....	23
3.1.3 Prevalência no Brasil e no mundo.....	26
3.1.4 Etiologia.....	28
3.2 DIAGNÓSTICO .....	30
3.2.1 Comorbidades .....	33
3.3 TRATAMENTO DO TDAH.....	34
3.3.1 Tratamento farmacológico.....	35
3.3.2 Tratamentos não farmacológicos .....	41
3.4 INCLUSÃO E JUDICIALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO SUS.....	42
3.5 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	48
3.5.1 Revisão sistemática .....	49
3.5.2 Meta-análise.....	52
<b>4 MÉTODOS</b> .....	<b>57</b>
4.1 Primeira Etapa - Revisão Sistemática e Meta-análise.....	57
4.1.1 Busca sistemática da literatura.....	57
4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão dos estudos.....	58
4.1.3 Extração dos dados dos estudos incluídos .....	59
4.1.4 Avaliação da qualidade .....	59
4.1.5 Avaliação do risco de viés .....	59
4.1.6 Meta-análises (MA) .....	60
4.2 SEGUNDA ETAPA - DADOS DE PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO NO ESTADO DO PARANÁ .....	61
4.2.1 Prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial .....	61
4.2.2 Dispensação em farmácias de propriedade privada .....	62
4.3 TERCEIRA ETAPA – PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DOS MEDICAMENTOS NAS RELAÇÕES DE MEDICAMENTOS DOS MUNICÍPIOS .....	63
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>64</b>
5.1 RESULTADOS DA PRIMEIRA ETAPA .....	64
5.1.1 Resultados dos estudos de comparação direta.....	64
5.1.2 Resultados dos estudos utilizados nas meta-análises .....	66
5.1.3 Aspectos da qualidade e risco de viés dos estudos avaliados .....	73
5.1.4 Comparação entre metilfenidato e atomoxetina .....	73
5.1.5 Comparação entre metilfenidato e sais mistos de anfetamina .....	78
5.1.6 Comparação entre metilfenidato e dextroanfetamina .....	80
5.1.7 Comparação entre metilfenidato e bupropiona.....	82
5.1.8 Comparação entre metilfenidato e selegilina.....	84

5.1.9 Comparação entre metilfenidato e buspirona.....	85
5.1.10 Resultados de estudos não incluídos nas meta-análises.....	87
5.2 RESULTADOS DA SEGUNDA ETAPA.....	91
5.2.1 Dados de prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial.....	91
5.2.2 Dados da dispensação em farmácias de propriedade privada.....	95
5.3 RESULTADOS DA TERCEIRA ETAPA.....	96
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>104</b>
6.1 PRIMEIRA ETAPA.....	104
6.2 SEGUNDA E TERCEIRA ETAPAS.....	110
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>114</b>
REFERÊNCIAS.....	116
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>137</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>151</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) situa-se como uma das desordens de neurodesenvolvimento mais comuns da infância e adolescência e pode permanecer durante a vida adulta. Caracteriza-se por sinais de impulsividade, hiperatividade, inquietude e desatenção, cujos comportamentos se tornam cada vez mais frequentes e consistentes frente à maturação psíquica desse indivíduo. Tem alta heritabilidade e está associado a variações genéticas e fatores ambientais.

A maioria dos portadores do TDAH apresenta praticamente todos os sintomas da doença, em alguns casos, determinado padrão pode ser prevalente. Em pessoas com TDAH não tratadas nota-se que os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade podem conduzir ao desempenho insatisfatório em atividades escolares e laborativas, gerando baixa autoestima e importante comprometimento nas relações interpessoais. Estão sujeitas a desenvolver outros problemas psiquiátricos e em risco de abuso ao tabaco, álcool e substâncias ilícitas, comportamento delinquente, infrações e acidentes de trânsito, entre outros (DORIA et al., 2015; BRATS, 2014; APA, 2013; AAP, 2011).

A quantidade de diagnósticos de TDAH vêm crescendo e as estimativas de prevalência podem variar em função de perfil da amostra, classificações diagnósticas e metodologia empregada. Em 2007 foi estimado que aproximadamente 5,4 milhões de crianças e adolescentes entre 4 a 17 anos tinham TDAH nos Estados Unidos da América.

O conhecimento sobre o TDAH no Brasil ainda é insuficiente. Há discrepância entre os dados divulgados do aumento do consumo de medicamentos para o tratamento do TDAH, que chegou a 75% para o metilfenidato entre 2009 e 2011 e, de casos diagnosticados sem tratamento, que podem chegar a 95% (ANVISA, 2012; POLANCZYK et al., 2008).

É recomendado que o tratamento siga um planejamento multimodal recorrendo às terapias cognitivo-comportamentais e ao uso de medicamentos. Na literatura mundial, dados de segurança e eficácia acerca do consumo de medicamentos ainda são controversos. Embora exista um grande número de

pesquisas, em geral são financiadas pela indústria farmacêutica, o que pode gerar viés nos resultados (BRATS, 2014; SEIXAS, 2012, CADDRA, 2011).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento do TDAH não estão contemplados na relação nacional de medicamentos essenciais brasileira. Este trabalho surgiu com base na necessidade de conhecer a realidade do uso destes medicamentos no estado do Paraná, bem como contribuir para a atualização da evidência de eficácia e segurança de medicamentos utilizados no tratamento do TDAH. Analisando a literatura existente considera-se a revisão sistemática com meta-análise o melhor subsídio de fundamentação à abordagem em questionamento.

A pesquisa configura-se como socialmente relevante, pois está presente no cotidiano da saúde pública e é reconhecida pelos gestores do setor governamental, entretanto não há diretrizes sobre o tema. Faz-se necessária a discussão sobre a incorporação destes medicamentos, e de outras terapias, no Sistema Único de Saúde (SUS) visando atender os preceitos de universalidade, equidade e integralidade para o tratamento do TDAH.

Sendo assim, os resultados obtidos podem contribuir para o estabelecimento de políticas públicas e para a elaboração de um protocolo de tratamento de crianças e adolescentes portadores do TDAH, evitando a via judicial como meio para ter acesso ao tratamento, a qual pode contemplar tratamentos desnecessários, tendo em vista que, até o momento, o sistema judicial não se baseia na escolha de tratamentos pelos critérios da saúde baseada em evidências.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos utilizados para tratar o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e levantar os dados de prescrição e dispensação destes medicamentos para crianças e adolescentes no estado do Paraná.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados duplo-cegos que contemplem a eficácia e segurança de medicamentos utilizados no tratamento do TDAH;
- b) Comparar, por meio de meta-análises dos estudos primários, a eficácia e a segurança dos medicamentos usados no tratamento do TDAH;
- c) Levantar dados de prescrição e dispensação de medicamentos utilizados no tratamento do TDAH, no estado Paraná, Brasil.
- d) Identificar a incorporação de medicamentos para o tratamento do TDAH nas Relações Municipais de Medicamentos do estado do Paraná.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 O TRANSTORNO

O conceito de transtorno sofreu significativas mudanças nas últimas décadas. Historicamente, os conceitos de transtorno do humor e da personalidade foram sendo construídos paralelamente, considerados independentes entre si, no diagnóstico, prognóstico e tratamento. Hipócrates desenvolveu a primeira classificação para os transtornos mentais, discriminando-os sistematicamente como mania, melancolia e paranoia. Por outro lado, Aretaeus, da Capadócia, no Século I (d.C.) descreveu a mania e a melancolia como fenômenos diferentes de transtornos mentais, remetendo à concepção de bipolaridade. Etiologicamente, tem natureza biológica, manifestado em virtude de distúrbios cerebrais, diferentemente dos estados secundários de natureza psicológica (CAMPOS et al., 2010).

Segundo Courel (2012), após estudados os transtornos se diferenciam em tipologias e constituem um sistema descritivo que prevê o comportamento individual, considerando uma estrutura específica da personalidade e os modos singulares de ação e reação à determinadas circunstâncias.

#### 3.1.1 Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5 (APA, 2013), o TDAH se manifesta como um transtorno do neurodesenvolvimento, definido por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade, presentes em diferentes cenários, como em casa, na escola, no trabalho, em eventos de lazer, entre outros. Inicia precocemente gerando obstáculos no processo de desenvolvimento nas fases da infância, da juventude e da vida adulta.

No Código Internacional de Doenças (CID-10), o TDAH está listado sob número F90.0 - DISTÚRBIOS DA ATIVIDADE E DA ATENÇÃO, reunindo os seguintes quadros: Síndrome de Deficit da Atenção com Hiperatividade; Transtorno de Deficit

da Atenção com Hiperatividade; Transtorno de Hiperatividade e Deficit da Atenção (OMS, 2008). Porém, às características descritas exclui-se o Transtorno Hiperativo Associado ao Transtorno de Conduta<sup>1</sup>.

A desatenção pode ser identificada pelos seguintes sintomas: dificuldade de prestar atenção a detalhes, descuido em atividades escolares e de trabalho, dificuldade de atenção durante as brincadeiras, seja na escola ou fora dela, em jogos pedagógicos, não estar atento às pessoas que lhe falam, seguir instruções e terminar as tarefas escolares, atividades domésticas ou os deveres profissionais, desorganização (bagunça), evitar realizar algum esforço mental constante, perder coisas necessárias para as tarefas ou atividades. Já a hiperatividade traduz-se em tendência ao excesso de agitação, agitar as mãos e pés, mexer-se na cadeira sem conseguir permanecer sentado por muito tempo, correr em recintos fechados, subir em móveis e demais objetos inapropriadamente, dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades que requeiram silêncio, por falar demasiadamente. Os sintomas de impulsividade são: responder antes da pergunta ser formulada, não ser paciente, interromper as pessoas enquanto estão falando e intrometer-se em assuntos alheios (APA, 2013; NICE, 2013; AAP, 2011).

O TDAH é reflexo de um distúrbio de função executiva, que são habilidades cognitivas necessárias ao planejamento, iniciação, seguimento e monitoramento de comportamentos complexos que implicam em atenção, concentração, capacidade de abstração, planejamento, direção à metas, autocontrole e memória operacional. Estas habilidades estão diretamente relacionadas ao córtex pré-frontal cerebral (DIAS, MENEZES e SEABRA, 2010; HAMDAN e PEREIRA, 2009).

De acordo com Genro et al. (2012), crianças com TDAH representam um desafio aos pais e professores, pois os sintomas afetam os processos de aprendizagem das crianças e atingem também os socialmente envolvidos.

---

<sup>1</sup> Existem dois principais conjuntos de classificações diagnósticas de uso corrente. Um baseado na Classificação Internacional de Doenças (CID 10) e outro baseado nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), que se encontram na quinta edição, publicada em 2013 (DSM-5).

Entre as principais características está um padrão persistente e irreduzível no qual os direitos básicos de outras pessoas costumam ser desconsiderados e as normas ou regras sociais são costumeiramente violadas. Exemplos de algumas dessas condutas incluem ameaçar ou intimidar o outro, iniciar brigas físicas, utilizar armas em briga, ser cruel fisicamente com pessoas ou com animais, roubar, atear fogo com a intenção de causar danos, destruir deliberadamente a propriedade do outro, mentir com frequência, fugir de casa ou ausentar-se da escola sem permissão (BAUERMEISTER, 2009).

Apesar da prevalência divulgada em trabalhos científicos e dos estudos de neuroimagem funcional em crianças em idade escolar, atualmente, muitas pessoas não creem que o transtorno seja um fato. Há críticas de que os testes com finalidade diagnóstica que vêm sendo pesquisados sejam também fruto do processo de medicalização escolar com participação da indústria farmacêutica (BIANCHI e FARAONE, 2015; FERNANDÉZ, 2013; ITABORAHY, 2009). Esta dúvida conduz os pais de alunos e professores a se tornarem mais vulneráveis e confusos (POLANCZYK, 2015; THOMAS, 2015; FURUKAWA et al., 2014; DEL CAMPO et al., 2013).

Os critérios para o diagnóstico podem ser melhor definidos a partir dos 6 anos de idade, já que nessa fase os problemas enfrentados na escola se tornam mais claros, tanto em termos de aprendizagem como nos relacionamentos com os colegas (APA, 2013; CHARACH et al., 2011).

Em muitos dos casos apontados nota-se que o distúrbio é normalmente percebido quando a criança ingressa na escola, momento este em que as dificuldades de atenção e inquietude se evidenciam em maior grau, pois é quando normalmente um sujeito com TDAH torna-se objeto de comparação entre crianças da mesma idade (POETA e ROSA NETO, 2004).

Conforme o DSM-5, pré-escolares (crianças com mais de três anos e menos de seis anos de idade) com TDAH diferem de crianças sem TDAH da mesma idade por estarem constantemente em movimento e por terem dificuldades em participar de atividades menos agitadas com a classe (APA, 2013). Porém, é complexo estabelecer o diagnóstico diferencial nessa fase já que são mais desatentas, impulsivas e ativas comparativamente aos escolares dificultando a determinação das fronteiras entre os

padrões de normalidade e anormalidade do comportamento (RAJWAN, CHACKO e MOELLER, 2012, CHARACH et al., 2011; BARKLEY et al., 2008).

No início da década de 1990, com o objetivo de determinar as manifestações mais precoces do TDAH durante os primeiros anos de vida de uma criança, foi demonstrado em um estudo de revisão com vídeos caseiros que, antes de um ano de vida o comportamento de crianças que possivelmente desenvolverão o TDAH ainda parece não diferir dos padrões normais de controle. Porém, algumas diferenças podem ser observadas a partir dessa idade, quando começam a surgir dificuldades para completar as tarefas ou que lhes seja exigido atividades em maiores níveis de atenção e concentração, aparecendo menores taxas de cooperação nas atividades em grupos (ALESSANDRI, 1992).

Prejuízos importantes decorrentes dos sintomas permanecem em aproximadamente 60% dos portadores de TDAH na infância e adolescência (CADDRA, 2011). Outros autores apontam essa estimativa para 50% a 70% dos casos (BIEDERMAN et al., 2011; LARA et al., 2009).

### 3.1.2 Histórico do TDAH

A primeira descrição do quadro de hiperatividade é do médico alemão, Heinrich Hoffman, em 1845 em seu livro *Der Struwwelpeter* (ou *Shockheaded Peter*). Após várias mudanças de nomenclatura atualmente se designa como Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade (*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity ADHD*) - (BIREME, 2016; ROHDE e HALPERN, 2004).

Entre 1917 e 1918 ocorreu um grande surto de encefalite na América do Norte, despertando os primeiros sinais de interesse ao estudo do TDAH. No início do Século XX verificou-se que as crianças que conseguiram sobreviver à doença passaram a apresentar sintomas que atualmente fazem parte do diagnóstico diferencial do TDAH. Entre esses sintomas estão incluídos a inquietação, desatenção e a impulsividade (BARKLEY et al., 2008).

Entre 1930 e a Segunda Guerra Mundial o transtorno recebeu o nome de “Lesão Cerebral Mínima (LCM)”, tendo sua causa explicada a partir de uma lesão

ocorrida no Sistema Nervoso Central (SNC), decorrente das situações de guerra experimentadas nesse período (BENCZIK, 2002). Segundo Caliman (2010), em 1957 passa ser descrita como Síndrome do Impulso Hipercinético e em 1960 é redefinida como Síndrome da Criança Hiperativa. Progressivamente, a hipótese mais precisa de lesão cerebral, ainda que mínima, é substituída por deficit neurofisiológico. Nota-se que quadros diversos foram incluídos para classificar e normatizar o transtorno.

Em 1962, frente às dificuldades de se associar os sintomas do distúrbio com uma lesão cerebral específica as respectivas alterações comportamentais passam ser explicadas como sendo disfunções das vias nervosas, já que haviam dificuldades de se associar os sintomas do distúrbio com uma lesão cerebral. Em 1968, o Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais – DSM-II incluiu as “desordens comportamentais da infância e adolescência”, nomeando os transtornos como reação hipercinética e níveis excessivos de atividade (BENCZIK, 2002).

Ao fim da década de 70 o diagnóstico, até o momento direcionado aos sintomas da hiperatividade, passa a perceber melhor os sintomas da desatenção. O transtorno foi renomeado e o diagnóstico ampliado, enfatizando que poderia ocorrer com ou sem a hiperatividade. Nessa mesma época, a pesquisa da atenção afirmava que toda patologia mental incluía em sua sintomatologia a dificuldade com a atenção. Outra forma de descrever o quadro sintomático seria a Disfunção Cerebral Mínima e ainda a Desordem Orgânica do Comportamento, ambos diagnósticos imprecisos e abrangentes. Antes da publicação do DSM-III (1980), o que caracterizava o transtorno nas descrições psiquiátricas era o elemento motor, manifestado pelo excesso de movimento e incapacidade de inibição dos impulsos (CALIMAN, 2010).

Em 1980, o DSM-III introduz na literatura a nomenclatura “distúrbio do déficit de atenção”, conhecido como DDA, com e sem hiperatividade, deliberando acerca dos critérios diagnósticos (LOUZÃ NETO, 2010). Em 1987, o DSM-III-R é conduzido a reavaliar o conceito elaborado sobre hiperatividade, refletindo em consequente alteração na nomenclatura do DDA, substituindo para “distúrbio do déficit de atenção e hiperatividade”, conhecido como DDAH (BARKLEY et al., 2008).

A história oficial do diagnóstico do TDAH é constituída pelo diagnóstico-guarda-chuva, que reúne uma miríade de sintomas. A crítica em torno do assunto, reside na incerteza da validade da reunião de diferentes patologias inseridas em



história diagnóstica. Fazem parte do processo pelo qual a ciência médica iniciou o discurso sobre transtornos mentais em indivíduos com dificuldades amenas, mas mal adaptados socialmente (CALIMAN, 2010).

É comum a discussão não científica de que o estilo de vida moderno tenha influência no comportamento das crianças e que os sintomas de hiperatividade e impulsividade sejam reflexo de pouca autoridade paterna e materna. Para Santos et al. (2011), as mudanças sociais, políticas, religiosas, econômicas e tecnológicas revolucionaram o mundo social, profissional, ambiental e individual, nacional e internacional, transformando o mundo das ideias, o modelo de constituição familiar que geraram determinantes, as relações de trabalho, os modos de produção de bens/serviços, o campo das ciências, de pesquisa, de estudos e da educação. Isso influenciou no modo de criar os filhos, impactando no campo profissional, na aprendizagem escolar e na qualidade dos relacionamentos. Consequentemente passa-se a perceber a existência de diferentes gerações na esteira social, baseadas na expectativa de desenvolvimento, no progresso, no conhecimento elaborado e internalizado, na revolução tecnológica, entre outros fatores que contribuíram para que os pesquisadores conceitualmente, identificassem algumas gerações, nomeando-as de Geração *Baby Boomers*, Geração X e Geração Y que se diferenciam entre si de muitas formas. Embora haja variações entre as datas propostas por diferentes autores pode-se considerar que a Geração *Baby Boomers* compõe-se de pessoas nascidas entre 1948 e 1963; a Geração X é constituída por pessoas nascidas entre 1964 e 1977 e por fim; a geração Y é constituída por pessoas que nasceram entre 1978 e 1994 (ENGELMANN, 2009).

Conforme Santos et al. (2011), a Geração Y é composta pelos filhos da geração de mães independentes emocional e financeiramente, que possuem uma vida profissional acentuadamente ativa, criados por educadores em creches ou por seus avós, influenciando na qualidade das relações afetivas da criança, na disciplina e na educação dos filhos que será também aluno e adulto em potencial.

Essa geração não viveu nenhuma grande ruptura social, nasceu inserida em meio a democracia, liberdade política e nutrido pela prosperidade econômica. As pessoas dessa geração são ambiciosas, individualistas, instáveis, preocupadas com o meio ambiente e a sustentabilidade ambiental, com os direitos humanos e vivem

egoisticamente (OLIVEIRA, 2009). Para Veloso et al. (2011) essa geração tem natureza contestativa, inquieta e insubordinável em âmbito escolar, laboral e no lazer, rejeita intervenções educativas tradicionais, procura interatividade e aprendizado inerente ao perfil psico-emocional. Compartilham informações e mantem-se constantemente informados a partir do ambiente virtual.

Mais recentemente, contemporânea ao nascimento da Internet, surge a geração Z, dos nascidos entre 1990-2009. São também chamados de “nativos digitais”. É formada por indivíduos constantemente conectados por dispositivos portáteis, costumeiramente preocupados com o meio ambiente. A vida dessa geração é regada a informação, uma vez que tudo o que acontece no mundo é imediatamente noticiado e essa informação surge em tempo real onde, muitas vezes, devido ao imenso volume se torna obsoleto em pouco tempo (MENETTI, 2013).

Em geral têm facilidade em processar a vida no plano virtual, porém, no plano real é prejudicada pela falta de habilidade nos relacionamentos interpessoais. Um sujeito vive o que a realidade normalmente não permite. Talvez daí decorra o fascínio dos jovens pela tecnologia.

As mudanças de critérios diagnósticos ao longo do tempo e a transformação do estilo de vida e educação de crianças e jovens podem ser considerados como fatores colaboradores para o aumento de casos diagnosticados como TDAH.

### **3.1.3 Prevalência no Brasil e no mundo**

Em 2007 foi publicada a primeira revisão abrangente sobre a prevalência do TDAH, incluindo 102 estudos listados segundo uma variedade de procedimentos para identificar o distúrbio. A meta-análise resultou em uma taxa de prevalência combinada de 5,29% associada a heterogeneidade significativa (POLANCZYK et al., 2007).

Os números atuais são de que o TDAH afeta entre 3,4% (POLANCZYK et al., 2015) à 7,2% das crianças e dos adolescentes (THOMAS et al., 2015). Outro estudo evidenciou que não houve aumento da prevalência da doença nas últimas três décadas, sugerindo que o aumento observado nas taxas de diagnóstico é reflexo da

melhor conscientização da população aliada à melhora da prática clínica e do maior acesso aos medicamentos (POLANCZYK et al., 2014).

Para o Brasil, as estimativas de prevalência de TDAH em crianças e adolescentes têm ampla variação, com valores entre 0,9% e 26,8% (ANVISA, 2012). Para Polanczyk et al (2008), aproximadamente 95% das crianças diagnosticadas com TDAH no Brasil não recebem tratamento algum.

Um estudo de meta-regressão identificou que os critérios e procedimentos metodológicos de diagnóstico adotados estavam associados com a variabilidade das estimativas. A análise mostrou ainda que o local do estudo estava associado com a heterogeneidade, sendo a África e o Oriente Médio comparados com as estimativas da América do Norte. Estimativas da Europa, Oceania, América do Sul e Ásia não foram diferentes das estimativas da América do Norte (POLANCZYK et al., 2014).

Sabe-se que as taxas de diagnóstico estão aumentando nos últimos anos e podem ter relação com o fato da sociedade deter mais informações e conhecimentos, também pelo sistema de vida, educação, trabalho, consumo e lazer praticados pela sociedade. O aumento nas taxas de diagnóstico de transtornos mentais em crianças não se limita unicamente ao TDAH, diversos estudos documentam um aumento nas taxas de prevalência dos distúrbios de espectro autista em diversas culturas no mundo, na medida em que os anos avançam (ELSABBAGH et al., 2012).

Na população mundial, o TDAH é mais frequente em meninos do que meninas com uma proporção de 2:1 em crianças e 1,6:1 nos adultos. Nas meninas predomina a apresentação desatenta, com menos sintomas de distúrbios de conduta com comorbidades. Isso faz com que a família e a escola observem com menos intensidade os impactos do TDAH, podendo diminuir o encaminhamento para avaliação e tratamento (ABDA, 2015).

Os resultados de estudos desenvolvidos no Brasil e Argentina encontraram proporções equivalentes de TDAH, entre meninos e meninas e entre adolescentes de ambos os sexos; já na fase adulta a proporção é de 2:1 (MICHANIE et al., 2007).

### 3.1.4 Etiologia

Não há ainda completo entendimento da etiologia do TDAH, sabe-se que é um transtorno heterogêneo e que se desenvolve de uma interação entre fatores ambientais e genéticos. Crianças de pais com TDAH tem de 2 a 8 vezes mais risco de serem portadores do transtorno do que a população em geral (MALIN e TILL, 2015; GENRO et al., 2012).

A Associação Americana de Psiquiatria lista em seu manual, DSM-5, como fatores de risco (APA, 2013):

- Fatores ambientais: baixo peso ao nascer (menos de 1,5 kg) aumenta em 2 a 3 vezes o risco para TDAH; fumar durante a gestação; poucos casos são relacionados à dieta; abuso infantil, negligência, viver em lares comunitários; exposição a agentes tóxicos como chumbo; infecções como encefalite e exposição ao álcool na vida uterina.

- Causas genéticas e fisiológicas: o TDAH ocorre mais em parentes de primeiro grau<sup>2</sup>. Alguns genes específicos estão correlacionados com o TDAH, mas não são necessários nem suficientes para causá-lo isoladamente. Dificuldades auditivas e visuais, anormalidades metabólicas, problemas com sono, deficiências nutricionais e epilepsia têm influência nos sintomas do TDAH. Apesar de não estar relacionado com características físicas específicas, algumas pequenas anomalias acontecem com frequência. Atrasos motores e outros sinais neurológicos sutis também podem ocorrer.

- Modificadores de curso: as relações familiares na primeira infância não são causadoras do transtorno, porém influenciarão diretamente no desenvolvimento de problemas de conduta futuramente.

Outros fatores ambientais de risco são exposição ao estresse materno ainda no útero, exposição ao cigarro, medicamentos (como paracetamol) e uso de substâncias ilícitas (THAPAR e COOPER, 2015). A amamentação adequada pode ser fator protetor (SCHMITT e ROMANOS, 2012).

---

<sup>2</sup> Meta-análise conduzida por FARAONE *et al.*, (2005) demonstrou que a heritabilidade média é de 76%, magnitude similar à reportada para esquizofrenia e autismo.

Estudo conduzido por Mallin e Till (2015) em diferentes regiões dos Estados Unidos da América demonstraram associação entre o TDAH e exposição à água fluoretada. Aventaram as hipóteses de que o flúor corroi a canalização de chumbo, aumentando a lixiviação deste mineral na água e de que o TDAH poderia ocorrer por supressão da glândula tireóide causada pelo excesso de flúor.

Porem, para Thapar e Cooper (2015), como os fatores ambientais podem ser questões modificáveis, também podem afetar a construção de decisões clínicas e serem eleitos prioridades nas políticas de saúde. Todos os fatores ambientais citados na literatura mundial tem associação com o TDAH e se as associações forem causais podem ser trabalhadas visando mudança no resultado final. Porém ter associação não significa causar, já que a exposição aos fatores de risco não acontece ao acaso e pode ser afetada por diversos fatores difíceis de mensurar. Portanto é necessário interpretar as evidências relativas ao TDAH e fatores ambientais com ressalva.

Genro et al. (2012) demonstraram evidências de estudos neurobiológicos sobre o TDAH sugerindo que a doença envolve alterações nos circuitos catecolaminérgicos do cérebro. Relatam também que estudos sobre neuroimagem realizados em crianças portadoras do TDAH manifestam indicativos de anomalias cerebrais, como redução do volume cortical<sup>3</sup> e heterotopia da substância cinzenta, indicando que neuroanatomicamente o TDAH se caracteriza como um distúrbio do desenvolvimento do cérebro, nas fases iniciais da vida.

Segundo Furukawa et al. (2014), os fatores genéticos desempenham papel fundamental no desencadeamento do TDAH, provavelmente envolvem múltiplos genes de efeito moderado, não de único gene, como se pode pensar. Estabeleceram associação na variação genética do receptor (D4) e no transportador da dopamina (DAT1), mostrando redução dos marcadores sinápticos da dopamina, incluindo DAT1, mostrado no processo de recompensa dopaminérgico.

Segundo Makris et al. (2009); Curatolo et al. (2009), estudos neurobiológicos sugerem que o TDAH é influenciado pela má formação do cerebelo frontal, uma vez

---

<sup>3</sup> Segundo Genro *et al.* (2012), o córtex pré-frontal é uma região-chave no modelo neuroanatômico de regulação do humor, representando cerca de 30% do neocórtex, com extensas ligações nos circuitos corticais e subcorticais envolvidos no processamento emocional: amígdala, corpos mamilares, hipocampo, córtex entorrinal, tálamo, gânglios da base e ínsula. Lesões nessa área podem originar sintomas de euforia, irritabilidade, distração, hiperatividade, desinibição e perturbações afetivas.

que os pacientes que apresentam transtornos nessas regiões apresentam também um menor volume e conseqüentemente, desenvolvem uma menor atividade cerebral. Esses achados corroboram com dados neuropsicológicos, que apontam que crianças portadoras do TDAH apresentam menor desempenho nas funções cognitivas e executivas, bem como a presença de falhas na inibição comportamental, cujos processos neuropsicológicos estão relacionados ao lobo frontal e com as áreas sub-corticais.

### 3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TDAH é realizado sem auxílio de marcadores bioquímicos ou fisiológicos e baseado na avaliação de sintomas classificados nos critérios do grupo desatenção e do grupo hiperatividade/impulsividade (APA, 2013).

De acordo com o CID-10, o diagnóstico do transtorno requer níveis anormais de hiperatividade, desatenção e impulsividade, concomitantemente, durante, pelo menos seis meses. Os transtornos podem ser acompanhados de outras anomalias.

Conforme o DSM-5 os critérios diagnósticos do TDAH são cinco, que se dividem em A, B, C, D e E, conforme segue:

**Critério A:** Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento. Em ambos os domínios, seis ou mais, dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos seis meses, em grau inconsistente com o nível de desenvolvimento e exerce impacto negativo diretamente sobre as atividades sociais e acadêmicas/profissionais. Para adolescentes e adultos mais velhos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são obrigatórios. Os sintomas descritos no ANEXO A, de 1 à 9 são do domínio desatenção e de 10 à 18 do domínio hiperatividade-impulsividade.

**Critério B:** Vários sintomas de desatenção e(ou) hiperatividade-impulsividade devem estar presentes antes dos 12 anos de idade;

**Critério C:** Diversos sintomas de desatenção e(ou) hiperatividade-impulsividade devem estar presentes em dois ou mais contextos, por exemplo, em casa, entre amigos ou familiares ou em outras atividades;

**Critério D:** Há evidência clara de que os sintomas interferem ou reduzem a qualidade do funcionamento social, acadêmico ou ocupacional;

**Critério E:** Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhores explicados por outro transtorno mental, por exemplo, transtorno do humor, transtorno da ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade.

O TDAH é classificado em apresentações conforme a predominância dos sintomas no paciente. A Apresentação Combinada (AC) ocorre se critérios de desatenção e os de hiperatividade-impulsividade existirem há mais de seis meses em concomitância.

A apresentação Predominantemente Desatenta (PD) ocorre se só os sintomas 1 à 9 (ANEXO A) estiverem presentes há mais de seis meses. E a apresentação Predominantemente Hiperativa-Impulsiva (PH/I) ocorre se só os sintomas 10 à 18 (ANEXO A) estiverem presentes há mais de seis meses. Como complemento, a gravidade dos sintomas é classificada como leve, moderada e severa.

O diagnóstico se baseia na história clínica, com sintomas definidos na literatura. Avalia-se o contexto em que tais sintomas ocorrem, as constâncias (vários meses de intensa sintomatologia), sua persistência nos locais onde frequenta, como: escola, casa, trabalho e ao longo do tempo nota-se que flutuações na sintomatologia não são características do portador do TDAH, o grau de comprometimento no desenvolvimento do indivíduo e consequências decorrentes do sintoma que manifesta o transtorno, como deficiências e/ou prejuízos clinicamente significativos, além do entendimento do significado do sintoma, ou seja, a criança não segue instruções justamente por falta de atenção ou decorrente do comportamento desafiador (ROHDE e HALPERN, 2004).

A diferença nos critérios diagnósticos entre o DSM, principalmente as versões IV e 5, e o CID-10, são apontadas por alguns autores como sendo uma das razões do aumento de diagnósticos de TDAH, já que o DSM tem critérios muito mais flexíveis (THOMAS et al., 2015; BRATS, 2014; CHARACH et al., 2011).

Em relação à etiologia do TDAH, Courel (2012) afirma que a doença é multifatorial, pressupondo a apresentação de um diagnóstico multifacetado que requer investigação clínica, *anamnese* aprofundada, sondagem do comportamento e da conduta, cujos fatores de predisposição devem estar presentes pelo menos em mais de um ambiente do convívio, como escola, família ou trabalho, por exemplo, mediante intervenção para investigação complementar, incluindo o exame neurológico evolutivo e das funções neuropsicológicas e observação direta do contexto social.

Os protocolos de vários países recomendam minuciosa investigação clínica sobre a história do paciente utilizando todos os recursos disponíveis para tal, como entrevistas, escalas e testes psicológicos, entre outros. A avaliação tem como objetivo, além do diagnóstico em si, investigar condições acadêmicas, psicológicas, familiares e sociais, com delineamento de um plano de intervenção (APA, 2013; NICE, 2013; CADDRA, 2011).

Contudo, ressalta-se que o limiar entre o TDAH e a normalidade de um sujeito configura um dilema clínico importante para estudo, que o torna responsável pelo diagnóstico equivocado e firmado sobre um indivíduo, os quais tem chegado com frequência aos ambulatórios especializados dos serviços de saúde. Similarmente, o profissional deve ficar atento à possibilidade de compreender que os sintomas sejam fruto de outros quadros (comorbidade), uma reação a determinado fator psicossocial desencadeante, produto de uma situação familiar caótica ou de um sistema de ensino inadequado. Além disso, o paciente pode usar variados serviços médicos para avaliar o TDAH durante sua vida, por vezes estão à busca de diversão com os medicamentos e representam um desafio à clínica médica.

Os testes utilizados na avaliação neuropsicológica, embora alguns estudos demonstrem resultados significativos em discriminar o TDAH, devem ser ponderados ante a entrevista clínica detalhada e demais procedimentos já elencados, devido as discrepâncias que existem nas pesquisas. Esses resultados variáveis tendem estar ligados com a seleção da amostra e o método usado, interferindo nos resultados. (MATTOS et al., 2010).

É comum aos profissionais solicitarem o exame neuropsicológico para consolidar ou excluir definitivamente a hipótese do TDAH, mas para obter dados que ampliem a avaliação diagnóstica. Pois uma avaliação ampla e bem conduzida poderá



esclarecer os sintomas, eliminar falsos positivos e ressignificar os principais sintomas variantes de normalidade ou oriundos de outros quadros (comorbidades), que não seja do TDAH. Embora o diagnóstico seja confirmado, a avaliação neuropsicológica pode prover dados que auxiliem no estabelecimento de estratégia terapêutica adequada, abrangente e eficaz (GRAEFF e VAZ, 2008).

Ainda, conforme o entendimento de Graeff e Vaz (2008), um dos instrumentos mais utilizados, o Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP-IV) trata-se de um questionário simples entregue aos professores, possibilitando listar uma série de comportamentos avaliados segundo a intensidade e frequência das manifestações sintomáticas. Os itens agrupados em cada um dos aspectos serão avaliados pela Escala Lickert, de 6 pontos, organizada para que o professor escolha avaliar as afirmações segundo as seguintes categorias: discordo totalmente, discordo, discordo parcialmente, concordo parcialmente, concordo totalmente.

Atualmente as pesquisas buscam encontrar marcadores para melhor certeza diagnóstica. As avaliações de neuroimagem funcional por ressonância magnética mostram que há diferenças entre o cérebro de portadores e não-portadores deste transtorno, sobretudo no gânglio basal e áreas do sistema límbico, no esplênio do corpo caloso, giro do cíngulo, núcleo caudado, cerebelo, estriado, córtex frontal e temporal (GREVEN et al., 2012; PASTURA et al., 2011).

### **3.2.1 Comorbidades**

O alto índice de comorbidades que podem estar envolvidas no diagnóstico do TDAH, em aproximadamente 50% dos casos, representa riscos tanto para o diagnóstico diferencial quanto para o tratamento (MATTOS, 2010).

Conforme Rohde et al. (2000) estudos indicam altas taxas de comorbidade entre TDAH e doenças associadas, incluindo: depressão (15-20%), transtorno da ansiedade (25%) e transtornos da aprendizagem (10-25%). Para Mattos (2010) a depressão em crianças pode acarretar em sintomas físicos, como: dores de cabeça e dores de barriga (somatização), além da acentuada queda no rendimento escolar.

O transtorno opositivo desafiador (TOD) co-ocorre em 50% das crianças com TDAH apresentação combinada e 25% da apresentação desatenta. A comorbidade

desordem de conduta pode co-ocorrer em aproximadamente 25% de crianças e adolescentes com TDAH de apresentação combinada. A maioria das crianças com Transtorno da Regulação do Humor e do Comportamento (*Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) também preenche os critérios do TDAH. Já desordens de aprendizado são frequentes. Desordem de abuso de substâncias é relativamente frequente nos adultos portadores de TDAH. Ainda podem ocorrer Transtorno Obsessivo Compulsivo, Tiques e Desordens do Espectro Autista (APA, 2013).

### 3.3 TRATAMENTO DO TDAH

O tratamento do TDAH deve controlar os sintomas, re-educar o indivíduo em classe, otimizar relacionamentos interpessoais e conduzir de forma segura às etapas de transição, para que chegue à vida adulta sadio e com maior qualidade de vida, promovendo alívio ao sofrimento causado pelos sintomas, não visando unicamente a melhora de notas escolares (BARKLEY et al., 2008).

O médico-pediatra ou clínico não deverá tratar seu paciente isoladamente, mas em conjunto com uma equipe multidisciplinar de sua confiança, especialmente, reunindo a família do portador do distúrbio para que acompanhe o tratamento, devendo os familiares serem entrevistados na forma que os relatórios que comporão a história clínica do paciente. É necessário envolver pais, professores e profissionais relacionados ao ensino e sua primeira ação deve focar na educação do paciente, em sua família, seus cuidadores e nos professores. Devem-se oferecer informações sobre sua condição, discutir opções de tratamento e efeitos colaterais da medicação prescrita, além de monitorar o paciente, aconselhar a família quanto às formas de atuação junto à criança, ajudando estabelecer metas por meio do acompanhamento periódico, disponibilizando-se a eliminar dúvidas. Podem ser utilizados materiais educacionais, palestras, reuniões e encaminhamento a grupos de apoio (OSCAR; BUKSTEIN, 2008; WIESEGGER et al., 2007).

Estudo não controlado de comparação entre terapias farmacológicas *versus* terapias comportamentais avaliou 579 crianças entre 7-9 anos, durante quatorze meses, em quatro grupos distintos. Um grupo utilizou o metilfenidato e caso não

houvesse resposta, usariam a dextroanfetamina, pemolina, imipramina ou outros. Um segundo grupo utilizando terapia comportamental intensa que incluía pais, escola e crianças. Um terceiro grupo envolvendo a combinação das intervenções e um quarto utilizando somente terapias realizadas na comunidade local e medicamentos em determinados períodos. O resultado mostrou grande redução nos sintomas em todos os grupos, porém com diferença estatisticamente significativa nos grupos medicamentos (primeiro grupo) e intervenções combinadas (terceiro grupo) e concluiu com a indicação da terapia medicamentosa como preferencial para a redução dos sintomas do TDAH (MTA, 1999).

Seixas et al. (2012), por meio de revisão sistemática dos *guidelines* de tratamento do TDAH, demonstram que há de forma unânime a recomendação da intervenção familiar. Porém, as recomendações para intervenções psicossociais não alcançaram consenso, provavelmente, motivadas por diferenças e problemas metodológicos de comparação às terapias farmacológicas. Todavia, são recomendadas em função do resultado e satisfação de cada paciente.

### **3.3.1 Tratamento farmacológico**

O *guideline* da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* recomenda que, mesmo os medicamentos sendo um aspecto importante do tratamento, a abordagem holística, onde todos os aspectos da vida da criança (sociais, emocionais, comportamentais e escolares) devem ser observados e tratados por meio de uma abordagem multimodal (CADDRA, 2011).

O *guideline* NICE (2013) afirma que programas baseados em educação e treinamento com os pais e as terapias comportamentais são indicados como primeira linha de tratamento, já o uso de medicamentos deve acontecer somente para controle de sintomas graves. Quando o tratamento farmacológico for indicado muitos dos *guidelines* recomendam o uso de estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, dextroanfetamina, sais mistos de anfetaminas) como medicamentos de escolha, promovendo melhora na hiperatividade, atenção, autocontrole e impulsividade,

redução nas queixas, diminuição das agressões verbais e físicas (SEIXAS et al., 2012).

O tratamento envolve, além da necessidade de acompanhamento psicológico, a intervenção medicamentosa prescrita por profissional habilitado, mediante o uso de drogas estimulantes (metilfenidato, dextroanfetamina, sais mistos de anfetamina), bem como com substâncias não estimulantes (atomoxetina) (HANWELLA et al., 2011; FARAONE e BUTELLAR, 2010). No entanto, existem ensaios clínicos que avaliam o uso de outras substâncias, como a bupirona (MOHAMMADI, 2012; DAVARI-ASHTIANI et al., 2010), selegilina (MOHAMMADI, 2004; AKHONDZADEH et al., 2003), clonidina, carbamazepina (NAIR e MAHADEVAN, 2009), entre outras, que aumentam expressivamente as opções terapêuticas para tratar o TDAH.

Espera-se melhora na interação entre o TDAH, com professores e colegas, na produtividade acadêmica e sua acurácia. Não se espera melhora na habilidade de leitura, no convívio social, na aprendizagem ou em aumento das notas acadêmicas, pois entre 20 - 30% dos pacientes com TDAH possuem distúrbios de aprendizagem como: dislexia, distúrbios de escrita, leitura e aritmética. Há controvérsias na utilização de metilfenidato nos distúrbios de aprendizagem. Keulers et al. (2007) demonstraram em um estudo não controlado com 53 crianças que o grupo experimental em uso de metilfenidato, composto por indivíduos com diagnóstico de TDAH e dislexia tiveram melhora significativamente superior aos grupos controles compostos por indivíduos diagnosticados somente com TDAH ou somente com dislexia.

Estudos comparando diferentes formulações de um mesmo fármaco não revelaram existir diferença na eficácia. As formulações de liberação lenta são consideradas, além de mais práticas, mais seguras porque diminuem o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato, reduzindo o potencial de abuso, ao mesmo tempo em que mantêm a ação terapêutica (LOUZÃ NETO e MATTOS, 2007).

O tratamento da doença é significativamente oneroso e complexo, dispendioso, atualmente, de algumas alternativas medicamentosas que dificultam a conduta do médico (TELFORD et al., 2013; DOSHI et al., 2012).

A indicação de suspensão do tratamento parece ocorrer somente quando o paciente se encontrar assintomático por cerca de um ano ou ainda quando houver

melhora importante na sintomatologia. Quando a medicação for interrompida deve-se fazer um acompanhamento cuidadoso e prudente, monitorando o comportamento da criança ou adolescente na escola e seu desempenho em atividades acadêmicas (APA, 2013; ROHDE et al., 2000).

Em maio de 2008, a *American Heart Association* recomendou que todos medicamentos em uso, inclusive, para outras doenças sejam verificados, sugerindo a importância de se desenvolver um histórico familiar completo para averiguar os sintomas e possíveis doenças cardíacas, embora aparentemente não tenha se manifestado. Em caso do surgimento dos sintomas ou doenças cardíacas uma avaliação cardiopediátrica deve ser realizada antes do início do uso dos medicamentos.

Para o tratamento do TDAH é importante obter o histórico dos sintomas cardíacos, história familiar, particularmente de arritmias, morte súbita, morte na juventude por problemas cardíacos, também os sinais vitais e exame físico são recomendados antes do início do uso de medicamentos (CADDRA, 2011; AAP, 2011, NICE, 2013). Sugere-se a realização rotineira do eletrocardiograma, porém, caso o ECG for obtido antes dos 12 anos deve-se repetir anos mais tarde. Deve-se reavaliar continuamente o tratamento, perguntar acerca da ocorrência de sintomas cardíacos, medir a pressão arterial nos três primeiros meses de tratamento e depois continuar a verificar a cada seis a doze meses. Utilizando-se os  $\alpha$ -agonistas as medidas devem ser feitas com maior frequência. Caso ocorram sintomas cardíacos se faz necessária uma avaliação especializada e a realização de novos exames para avaliação dos sintomas (ERNST et al., 2006). Os estimulantes estão associados ao aumento considerável das visitas aos serviços de atendimento médico motivados na manifestação reiterada dos sintomas cardíacos (WINTERSTEIN et al., 2007).

Entre as possíveis falhas do tratamento para TDAH encontram-se a falta de adesão ao correto uso dos fármacos, à superestima dos efeitos adversos e à tentativa de tratar o sintoma, mas não o espectro que se manifesta no TDAH. A taxa de adesão em adolescentes pode ser baixa com 48-68% de desistência (CADDRA, 2011).

Sugere-se ao clínico ou especialista a estabelecerem rotinas de tratamento, como deixar os medicamentos no mesmo local, diariamente, aonde o paciente obtenha a água para beber pela manhã ou que deixe próximo junto a algum objeto ou

ainda a colocação de alarmes que anunciem o horário da ingestão do medicamento ou quaisquer outras formas que remetam à lembrança de tomar o medicamento, como a colocação de aviso na geladeira ou no espelho, a colocação de lembretes em celulares que ao ressoar, automaticamente remete o paciente à busca do medicamento. Deve-se manter pequena porção de reserva em algum lugar (carro ou bolsa) para casos de esquecimento (SURMAN, 2008). Apenas baixo número de pacientes não tolera a medicação.

Existe escassa informação quanto às taxas de melhora dos sintomas do TDAH utilizando do placebo em crianças em idades pré-escolares. Entretanto, evidências sugerem que pode haver efeito placebo em adultos (pais e professores) que tendem a avaliar positivamente a criança quando estiver medicada com estimulantes (WASCHBUSH et al., 2009).

Uma revisão com estudos americanos, sobre custos do tratamento para crianças, adolescentes e adultos sobre o TDAH, entre 1990-2011, registrou incremento nos custos anuais que variaram entre \$U143 bilhões e \$U266 bilhões, sendo que a maior parte dos medicamentos variam entre \$105B e \$194B. Os principais custos relacionados às crianças e adolescentes se referem aos cuidados em saúde e educação, cujos dados demonstram que o TDAH exerce impacto econômico substancial nos Estados Unidos da América (DOSHI et al., 2012).

No Brasil, entre medicamentos prescritos para tratar o TDAH encontram-se os: estimulantes: metilfenidato e lisdexanfetamina, atomoxetina (não comercializada, mas com importação liberada conforme Lista A3 da Portaria SVS/MS nº. 344/1998), antidepressivos como a imipramina, a nortriptilina, a bupropiona, o modafinil e a clonidina (ABDA, 2015).

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dexanfetamina, ou dextroanfetamina (DEX), liberada pela hidrólise no trato gastrointestinal após administração via oral, disponível na circulação sanguínea dentro de aproximadamente uma hora. Contudo, a revisão de estudos aponta maior segurança da formulação frente à intenção de se utilizar como droga de abuso por via intravenosa ou nasal (GOODMAN, 2010).

O metilfenidato (MPH) foi aprovado para comercialização no Brasil em de 1998 (ANVISA, 2012) e atualmente é comercializado sob os nomes: Ritalina®, disponível em comprimido em doses de 10mg (ação rápida) e de 10, 20, 30 e 40mg

LA (liberação modificada) e Concerta®, disponível em doses de 18, 36 e 54mg em comprimidos com liberação prolongada. Já a lisdexanfetamina tem nome comercial Venvanse®, disponível em cápsulas de 30, 50 e 70 mg (BULA RITALINA; CONCERTA; VENVANSE, 2016).

O perfil de eficácia e dos eventos adversos é similar aos efeitos produzidos pelos estimulantes. Porém, seu mecanismo de ação ainda não está completamente conhecido, mas sabe-se que está envolvido o aumento de dopamina e norepinefrina na fenda sináptica por meio da inibição da recaptação pelos transportadores desses neurotransmissores que leva a um efeito excitatório do Sistema Nervoso Central (BRATS, 2014).

A figura 1 ilustra o mecanismo de ação do metilfenidato, aproveitado à lisdexanfetamina que tem o mesmo mecanismo de ação após a liberação da dextroanfetamina.

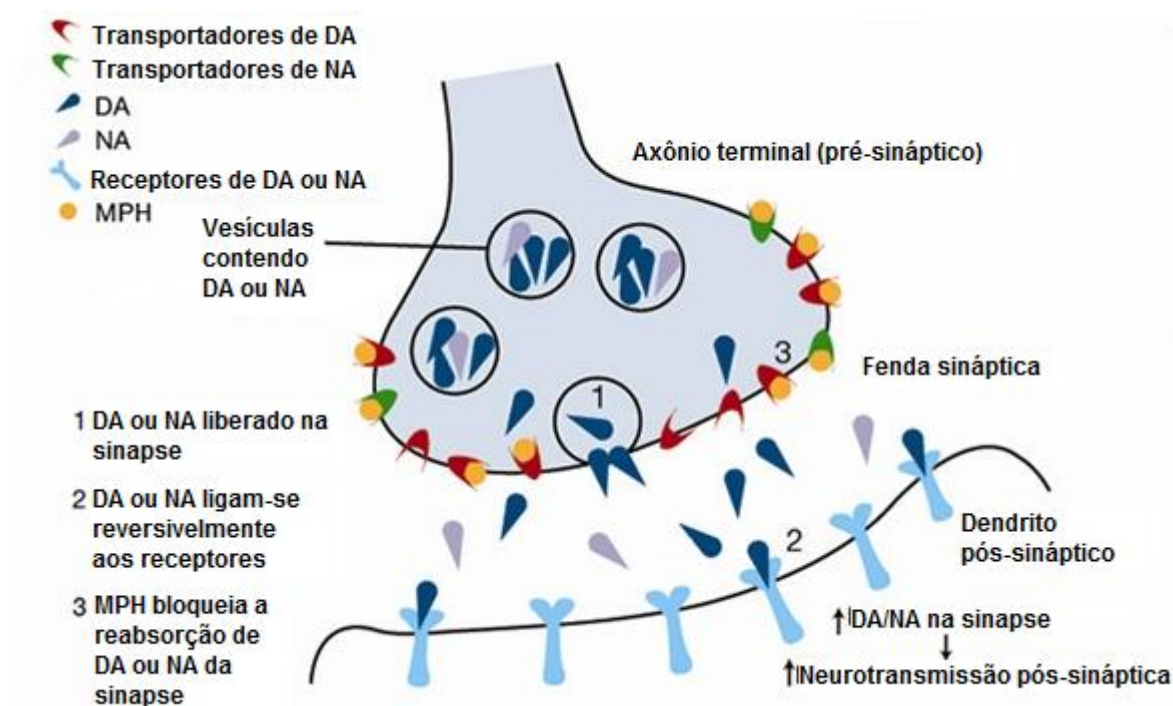


FIGURA 1: Representação do mecanismo de ação dos estimulantes cerebrais utilizando como exemplo o metilfenidato.

LEGENDA: DA = dopamina. NA = noradrenalina. MPH = metilfenidato.

FONTE: ADHD Institute (2015).

O desenvolvimento de novos experimentos *in vivo* demonstrou recaptação modestamente inibida com o uso do MPH e DEX. Porém, notaram que a DEX inibe a recaptação de 5-hidroxitriptamina (serotonina) e pode envolver-se com o aumento da liberação das monoaminas nos terminais pré-sinápticos.

O custo dos medicamentos é variável em função da dose e farmacocinética. A tabela 1 exhibe o preço aproximado dos medicamentos para aquisição em farmácias de propriedade privada no estado do Paraná e a porcentagem que consomem da média de um salário mínimo no estado.

A bula dos medicamentos Ritalina®, Concerta® e Venvanse® (2016) adverte sobre os riscos de desenvolver dependência física e psíquica, fato que justifica sua prescrição cautelosa em pacientes com história de uso de dependência de drogas ou emocionalmente instáveis por risco de aumentarem a dose do tratamento por iniciativa própria.

TABELA 1: Custo de aquisição de uma caixa em farmácias de propriedade privada dos medicamentos para o tratamento do TDAH e proporção com o salário mínimo

TECNOLOGIA	mg	LIBERAÇÃO	CAIXA CONTENDO	R\$	% SM	NOME COMERCIAL
Metilfenidato	10	Normal	20 comprimidos	19,96	1,8	Ritalina®
Metilfenidato	10	Prolongada	30 comprimidos	77,14	6,9	Ritalina® LA
Metilfenidato	20	Prolongada	30 comprimidos	205,61	18,5	Ritalina® LA
Metilfenidato	30	Prolongada	30 comprimidos	215,90	19,4	Ritalina® LA
Metilfenidato	40	Prolongada	30 comprimidos	226,66	20,4	Ritalina® LA
Metilfenidato	18	Normal	30 comprimidos	293,68	26,4	Concerta®
Metilfenidato	36	Normal	30 comprimidos	399,11	35,9	Concerta®
Metilfenidato	54	Normal	30 comprimidos	399,13	35,9	Concerta®
Lisdexanfetamina	30	Normal	28 comprimidos	274,10	24,6	Venvanse®
Lisdexanfetamina	50	Normal	28 comprimidos	332,38	29,9	Venvanse®
Lisdexanfetamina	70	Normal	28 comprimidos	332,38	29,9	Venvanse®

LEGENDA: SM (Salário mínimo); mg (miligramas); LA: (long action – de longa duração). NOTA: SM de R\$ 1.112,23 - média do SM vigente no estado do Paraná de R\$ 1.032,02 à R\$ 1.192,45.

FONTE: ANVISA. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Atualizada em 29 de janeiro de 2016. Adaptado pela autora (2016).

Quanto ao risco de abuso dos fármacos estimulantes, um estudo de coorte com 55 universitários avaliou o uso indevido de psicoestimulantes prescritos para o tratamento do TDAH, no ano anterior, como diversão ou no intuito de abuso de substâncias. A avaliação foi realizada por meio de um índice desenvolvido para estudo, “*misuse index*”, cujo pelo menos um dos itens foi confirmado pelos estudantes. Foram reportados com maior frequência o uso de cigarro, ingestão de grandes



quantidades de bebida alcoólica, uso ilícito de cocaína e teste de avaliação de drogas de abuso positivo, o *Drug Abuse Screening Test* (DAST-10). Os resultados identificaram forte relação no quesito uso abusivo de estimulantes prescritos para tratar o TDAH, no quesito comportamento de abuso de substâncias e no quesito comportamento deletério de diversão. Os autores sugerem a necessidade monitorar a utilização de medicamentos na população em questão (SEPÚLVEDA et al., 2011).

Burgard et al., (2013) avaliaram a utilização dos medicamentos estimulantes para o tratamento do TDAH como “*smart drugs*” nos *campi* universitários, nos períodos de baixo e alto estresse acadêmico, por meio de quantificação de metabólitos (anfetamina e ácido ritalínico) nas águas residuais das Instituições. Foi detectado aumento nos níveis dos metabólitos nas semanas finais de ambos os semestres escolares em 2011 e 2012 indicando que os estudantes cometem uso abusivo destes medicamentos.

### **3.3.2 Tratamentos não farmacológicos**

Revisão sistemática conduzida por Sonuga-Barke et al, (2013) avaliou a eficácia de diversos tratamentos não farmacológicos para o tratamento do TDAH, dentre eles dieta (exclusão de aditivos alimentares coloridos e suplementação com ácidos graxos) e as intervenções psicológicas (treinamento cognitivo, neurofeedback e intervenções comportamentais). Foram incluídos 44 estudos e observou-se que ambas as intervenções têm efeitos significativos, porém ao se analisar somente os estudos controlados duplos-cegos verifica-se que a suplementação com ácidos graxos e exclusão de aditivos alimentares coloridos demonstrou pequena, mas significativa redução nos sintomas do TDAH. Ainda assim são necessárias mais avaliações principalmente em relação às intervenções psicológicas.

Apesar de algumas terapias não farmacológicas estarem embasadas em bons níveis de evidência, como as cognitivo-comportamentais, ha controvérsia em relação à efetividade de outras. Catalá-López et al. (2015) pretendem apresentar resultados de comparação de eficácia e segurança de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, em crianças e adolescentes com TDAH, como: intervenções com

medicamentos estimulantes, não estimulantes, antidepressivos, intervenção psicológica (comportamental, cognitiva e treinamento *neurofeedback*), com as de menor evidência como: intervenções em medicina alternativa e em medicina complementar (dietéticas, suplemento com ácidos graxos, vitaminas, minerais, aminoácidos, ervas tratamento, homeopatia, e intervenções mente-corpo, incluindo massagem, quiropraxia, acupuntura, *yoga*, meditação, *taichi*).

Ao considerar que o TDAH pode implicar em limitações funcionais significativas ao portador, podendo desencadear condutas negativas como: abuso de drogas ilícitas e comportamentos sexuais de risco, faz-se fundamental tratar, tanto ao sujeito que apresenta o transtorno, como o Estado e à sociedade (DIAS, 2013).

### **3.4 INCLUSÃO E JUDICIALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO SUS**

Segundo Pepe et al. (2010), a judicialização em saúde é um fenômeno recente no Brasil, que surgiu nas últimas décadas do Século XX, multifacetado, cuja finalidade é impor limites, criar possibilidades institucionais, pelo Estado, para instigar a produção de respostas efetivas e eficazes, oriundas das relações entre a sociedade, o setor de saúde e o Poder Judiciário, mediadas pelos seus agentes públicos. A gestão da saúde, no âmbito da intervenção judicial tem sido instrumento de intensos debates e ganha destaque do Supremo Tribunal Federal (STF), órgão máximo responsável por decidir acerca da audiência pública, possibilitando a interlocução entre os atores envolvidos, entre eles, o paciente ou seus familiares, responsáveis quando idosos, crianças ou incapazes, os médicos, o SUS, finalmente, o Poder Judiciário, enquanto mediador do litígio.

No Brasil, existe divergência quanto ao acesso de alguns fármacos, conseqüentemente, muitos deles não constam nas listas públicas integrantes das políticas de atendimento à assistência farmacêutica e, portanto, sua concessão e uso ficam inviabilizados, impactando no atendimento ao direito à saúde do paciente, influenciando na qualidade prestacional. A não incorporação de determinados medicamentos é justificada pela ausência do registro para liberação e uso dos mesmos no Brasil, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou por não

ser autorizada a indicação terapêutica no registro e(ou) protocolo terapêutico estabelecido pelo SUS (PEPE et al., 2010).

Os objetivos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são:

Estabelecer critérios de diagnóstico das doenças, definir o algoritmo de tratamento com os medicamentos nas doses adequadas, indicar mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e possíveis eventos adversos, bem como criar mecanismos para uma prescrição segura e eficaz, em conformidade com os aspectos éticos e o uso racional de medicamentos (BRASIL, 2014).

Vieira e Zucchi (2009) apontam o problema de interpretação da Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080/1990) que estabelece que a assistência terapêutica no SUS deve ser integral e ainda incluir a assistência farmacêutica. Se a integralidade for usada como sinônimo de todos os produtos disponíveis no mercado não haverá possibilidade de atender a todos e, considerando o sistema judiciário do País serão movidas ações contra os Secretários de Saúde podendo levar a uma situação de caos.

É necessário ponderar sobre os impactos da judicialização em saúde, em três importantes vieses: a) o deferimento absoluto de pedidos judiciais poderá aprofundar as iniquidades de acesso ao sistema público de saúde, infringindo princípios basilares do SUS, que se fundamentam na Universalidade das Ações, na Equidade de direito e na Integralidade do atendimento e tratamento ao paciente b) em favorecer ou disponibilizar possibilidades para veicular a demanda judicial, em detrimento dos que não dispõem de conhecimentos ou possibilidades similares de acesso à justiça; c) do possível comprometimento ao princípio da Integralidade, tendo em vista que ações de cunho individual não são estendidas para alguns portadores de condição patológica semelhante, mas que de forma semelhante poderiam receber igual benefício objeto da demanda (VENTURA et al., 2010).

No Brasil, há um avanço gradual no processo de ampliação à concessão de recursos destinados à assistência farmacêutica, desde a década de 90 e essa demanda se perpetua no presente Século (XXI), no sentido de garantir o fornecimento de medicamentos para tratar algumas doenças específicas, com fundamento na política orçamentária do país, considerados como prioridade básica e essencial.<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Segundo o Ministério da Saúde (2002), medicamentos básicos são os de uso mais comum nas Unidades de Saúde, dispensados em nível ambulatorial sob prescrição médica. Entre 1997-1998 foram adquiridos e distribuídos pelo governo federal. A partir de 1999, em consonância como o processo de

No Brasil, a Lei n. 12.401/2011 dispõe sobre a assistência terapêutica e acerca da incorporação de tecnologias em saúde, no âmbito específico do SUS, cujo art. 1º., relaciona que a Lei n. 8.080/1990, TÍTULO II, acrescenta o CAPÍTULO VIII - DA ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE, criando artigos que disciplinam as novas terapêuticas:

Art. 19-M. A ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA INTEGRAL a que se refere a alínea d do inciso I do art. 6º consiste em:

I - dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado ou, na falta do protocolo, em conformidade com o disposto no art. 19-P;

II - oferta de procedimentos terapêuticos, em regime domiciliar, ambulatorial e hospitalar, constantes de tabelas elaboradas pelo gestor federal do Sistema Único de Saúde - SUS, realizados no território nacional por serviço próprio, conveniado ou contratado.

Art. 19-N. Para os efeitos do disposto no art. 19-M, são adotadas as seguintes definições:

I. produtos de interesse para a saúde: órteses, próteses, bolsas coletoras e equipamentos médicos;

II. protocolo clínico e diretriz terapêutica: documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Art. 19-O. Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas deverão estabelecer os medicamentos ou produtos necessários nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo fármaco, produto ou procedimento de primeira escolha.

Parágrafo único. Em qualquer caso, os medicamentos ou produtos de que trata o caput deste artigo serão aqueles avaliados quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que trata o protocolo.

Art. 19-P. Na falta de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, a dispensação será realizada:

I. com base nas relações de medicamentos instituídas pelo gestor federal do SUS, observadas as competências estabelecidas nesta Lei, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite;

II. no âmbito de cada Estado e do Distrito Federal, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores estaduais do SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Bipartite;

III. no âmbito de cada Município, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores municipais do

---

descentralização aprofundado a partir da NOB 96, foi implantado o Incentivo à Assistência Farmacêutica Básica. Esses medicamentos passaram a ser adquiridos e distribuídos pelos gestores estaduais e municipais, sendo financiados conjuntamente pelo governo federal estados e municípios.

SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada no Conselho Municipal de Saúde.

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º.

Com a Lei e o início da utilização da medicina baseada em evidências para tomada de decisão em saúde no Brasil foi instituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que a tem a função de assessorar o Ministério da Saúde sobre os pedidos de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde e foi instituída por meio do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 (NASCIMENTO JUNIOR et al., 2015).

A CONITEC tem função composta e com regulamento, conta com a participação de representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e representante especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina.

Segundo o art. 19-Q, § 2º., o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

- I. as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do fármaco, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
- II. a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Seguido o mesmo liame do art. 19-Q, § 2º., outros também tratam da incorporação e alterações da Lei n. 9.784/99, com art. 19-R, T e U, que trata da consulta pública à incorporação de tecnologias na lista de medicamentos e à tomada de decisões em cuja matéria objeto tenha plena relevância.

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

§ 1º. O processo de que trata o caput deste artigo observará, no que couber, o disposto na Lei n 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e as seguintes determinações especiais:

- I. apresentação pelo interessado dos documentos e, se cabível, das amostras de produtos, na forma do regulamento, com informações necessárias para o atendimento do disposto no § 2º. do art. 19-Q;

[...]

III - realização de consulta pública que inclua a divulgação do parecer emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;

IV - realização de audiência pública, antes da tomada de decisão, se a relevância da matéria justificar o evento. § 2º.

[...].

Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de fármaco, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de fármaco e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.

Art. 19-U. A responsabilidade financeira pelo fornecimento de medicamentos, produtos de interesse para a saúde ou procedimentos de que trata este Capítulo será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite.

A Portaria MS/GM n. 1/2015 estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2014), no âmbito do SUS, atualizando periodicamente o elenco de fármacos e insumos da mesma.

A referida Portaria tomou como base os preceitos presentes na Constituição da República Federativa do Brasil (1988), art. 87, Parágrafo único, Inciso II, acrescida às ações de assistência terapêutica integral e, inclusive, farmacêutica, inseridas no campo de atuação do SUS, segundo a alínea “d”, do Inciso I, art. 6º. da Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990;

Esclarecer de igual forma, em observância, a Lei n. 12.401/2011, responsável por alterar a Lei n. 8.080/1990, que dispõe sobre a assistência terapêutica e incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, bem como a garantia do usuário de acesso universal e igualitário à assistência terapêutica integral, segundo preconiza o art. 28 do Decreto n. 7.508/2011 e a competência do Ministério da Saúde para dispor sobre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), nos termos do art. 26 do Decreto n. 7.508, de 2011, a referida Portaria adota medidas essenciais quanto ao fornecimento dos medicamentos à sociedade.

Por um lado, a Resolução n. 338/CNS/MS/2004 aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Por outro, a Resolução n. 1/CIT/2012 aprova as Diretrizes Nacionais da RENAME, limitada ao SUS. De outro, a Portaria n. 533/GM/MS/2012 estabelece um elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de

Medicamentos Essenciais (RENAME), no âmbito do SUS. A deliberação ocorrida na CIT/2014 resolve:

Art. 1º. Fica estabelecida a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2014 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2012. Parágrafo único. A descrição dos medicamentos atende à classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), utilizando-se o Grupo Principal Anatômico (1º. nível ATC).

Art. 2º. A RENAME 2014 encontra-se disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde, no endereço <http://www.saude.gov.br/medicamentos>.

Art. 3º. Esta Portaria entra em vigor em 120 (cento e vinte) dias após a sua publicação, período em que as Comissões Intergestores Bipartites (CIB) deverão enviar ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), as deliberações referentes às pactuações adotadas no âmbito da assistência farmacêutica básica em cada Estado.

A garantia da disponibilização de medicamentos não incluídos na RENAME pode acontecer por meio de ações jurídicas específicas. A Constituição da República Federativa do Brasil (1988) dispõe de algumas soluções constitucionais, entre elas a ação cível pública e o mandado de segurança, os quais buscam garantir os direitos individuais e coletivos, líquidos e certos, lesados ou ameaçados de lesão, decorrentes de ato praticado por autoridade, não amparado por *habeas corpus* ou *habeas data*, qual seja a categoria ou função que exerça.

A ação civil pública é aquela que pretende proteger a coletividade, frente aos danos causados ao consumidor, ao meio ambiente e a quaisquer outros interesses difusos e coletivos. Poderá ser proposta pelo Ministério Público e por outras entidades públicas e associações co-legitimadas como a Defensoria Pública, a União, os Estados e Municípios, autarquias, empresas públicas, fundações, sociedades de economia mista e associações interessadas, fundadas há pelo menos um ano (PODER JUDICIARIO DA UNIÃO, 2015).

No Brasil, o primeiro Diploma pátrio a instituir a ação popular foi a Constituição da República Federativa do Brasil (1934), perdurando no Século XXI, como meio tutelar ordinário único para garantir os interesses públicos e coletivos da população, até ser introduzida a Lei n. 7.347/1985, que instituiu a ação civil pública.

Posteriormente, a Constituição da República Federativa do Brasil (1988) fortalece os direitos coletivos no aspecto materiais e processuais, prevendo o mandado de segurança para legitimar a tutela desses interesses sociais.

No mandado de segurança, conforme a Constituição da República Federativa do Brasil (1988), art. 5º., LXIX e LXX, art. 1º., atualmente acrescido da Lei n. 12.016/2009, representa o meio constitucional colocado à disposição da pessoa física e jurídica, um órgão com capacidade processual e universalidade, reconhecido por Lei, para proteção de direito individual ou coletivo, líquido e certo, lesado ou ameaçado de lesão, por ato de autoridade não amparado por habeas corpus ou habeas data, qual seja a categoria ou função que exerça.

### **3.5 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica (ATALLAH, 2004; LOPES, 2000).

Em 2010, em média 11 revisões sistemáticas e 75 ensaios clínicos foram publicados diariamente (BASTIAN et al., 2010), muitas sobre a mesma questão de pesquisa. Devido a este aumento das informações disponíveis e a evidente dificuldade do profissional desse setor em manter-se atualizado, há uma necessidade de sínteses que facilitem o acesso às mesmas, possibilitando conclusões baseadas na combinação dos resultados oriundos de múltiplas fontes (CORDEIRO et al., 2007).

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos (ATALLAH; CASTRO, 1998) contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético (LOPES, 2000; WANNMACHER e FUCHS, 2000).



Na seleção de medicamentos consideram-se os seguintes fatores: eficácia, segurança, tolerabilidade e preço compatível. Uma diretriz importante é a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde, em sua décima edição (WHO, 2015). No Brasil, preferencialmente, a escolha recai sobre medicamentos essenciais à sociedade e, especialmente, àqueles listados no rol do RENAME, sancionado pela Portaria n. 507, de 23 de abril de 1999, cuja fundamentação obedeceu tanto eficácia como efetividade farmaco-clínica (SANTANA et al,2014).

A melhor evidência em saúde deve ser fundamentada, sempre que possível, na meta-análise de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de comparação direta entre fármacos. Conforme Higgins e Green (2011); Song et al. (2011); Nice (2008); Glenny et al. (2005) e Song et al. (2003), a comparação indireta de medicamentos tem menor poder estatístico em função das variáveis: população diferente, período de estudo, detalhes da intervenção e outras possíveis em um mesmo estudo. No entanto, existem diversas meta-análises para avaliar a melhor estratégia farmacológica para o TDAH, a maioria, utilizando o método de comparação indireta de medicamentos, considerando que a maior parte dos ensaios clínicos realizados até o momento correspondem ao estudo de avaliação contra o estudo de placebos. Conseqüentemente, os *guideline* são construídos a partir destes dados.

Ainda não há suficiente evidência de eficácia e segurança geradas a partir da meta-análise de dados oriundos de ensaios clínicos controlados duplo-cegos de comparação direta de medicamentos, descritos na literatura atual para tratar o TDAH.

### **3.5.1 Revisão sistemática**

A revisão sistemática tem sido muito utilizada para escolher a melhor informação disponível relativa às intervenções em saúde. Trata-se de investigações científicas planejadas que ocorrem por meio da sistematização desde a seleção, análise e apresentação dos resultados, no sentido de identificar ou reunir estudos originais e sínteses dos resultados de estudos criteriosamente elaborados, utilizando critérios reprodutíveis. Esse cuidado procura reduzir acentuadamente os vieses de

erros e interpretação equivocadas. É uma compilação de todos os estudos disponíveis relativos à pergunta que originou a pesquisa (GUAUDARD, 2008).

Trata-se de uma importante ferramenta de investigação científica para o fornecimento de evidências que embasem a tomada de decisão na prática clínica. É capaz e apropriada para realizar a ligação entre a melhor evidência científica e ótimo cuidado à saúde dos pacientes (COOK et al., 1997). É delineada e conduzida aplicando-se procedimentos metodológicos de alta qualidade e sistematizados sobre uma questão importante no âmbito social e de saúde. São utilizadas estratégias previamente definidas, reproduzíveis e claras no intuito de minimizar possíveis erros aleatórios ou sistemáticos (BERWANGER et al., 2009), os vieses, que poderão ser classificados em vieses de publicação, idioma, citação e outros (SERRA PRAT, ESPALLARGUES CARRERAS, 2000). Os vieses podem superestimar ou subestimar a medida do efeito avaliado implicando diretamente na qualidade da evidência gerada (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Uma revisão sistemática responde a uma pergunta específica relativa a intervenções terapêuticas, testes diagnósticos, fatores prognósticos e epidemiológicos e pode ser útil para explicar resultados controversos de estudos individuais (ATALLAH e CASTRO, 1998).

Para tal é importante formular adequadamente a pergunta de pesquisa, pois esta direcionará a revisão sistemática. O acrônimo PICOS auxilia o pesquisador na formulação da pergunta de pesquisa. Deve-se escolher a *População (P)* a ser avaliada; o tipo de tratamento, ou *Intervenção (I)* a pesquisar; que *Comparador (C)* foi utilizado contra o tratamento (pode ser também o grupo controle do estudo); os resultados, ou desfechos clínicos advindos da palavra *Outcomes (O)*; o desenho de estudo utilizado na pesquisa, de *Study Design (S)* (DIB, 2007).

A Colaboração Cochrane recomenda sete passos para elaboração de uma revisão sistemática (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011):

- 1) Formulação da pergunta onde devem estar definidos o tipo de população, a condição de interesse ou problema, intervenções e desfechos a serem avaliados.

- 2) Busca e seleção crítica dos estudos a serem avaliados na íntegra. Os estudos deverão ser procurados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de

congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes. Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.

3) Avaliação crítica dos estudos quanto a sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados, definindo-se os passíveis de serem incluídos na revisão sistemática. Deve-se explicar a razão da exclusão de estudos.

4) Extração de dados (coletar todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados).

5) Apresentação e análise dos dados obtidos, deve-se realizar meta-análise quando possível.

6) Apresentação e interpretação dos resultados da síntese. Deverá ser determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade clínica dos achados, os limites entre benefícios e riscos da utilização da intervenção de interesse e, adicionalmente, poderão ser incluídas análises econômicas pertinentes.

7) Aprimoramento e atualização da revisão.

As revisões sistemáticas, sempre que possível devem vir acompanhadas de um consolidado estatístico chamado meta-análise (GUAUDARD, 2008). Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas que vai do maior nível de evidência, revisões sistemáticas com meta-análise ou *overviews* destas, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (WANNMACHER; FUCHS, 2000; BERWAGNER et al., 2007; SAMPAIO; MANCINI, 2007; HIGGINS e GREEN, 2011). A hierarquia da evidência científica está demonstrada na figura 2.

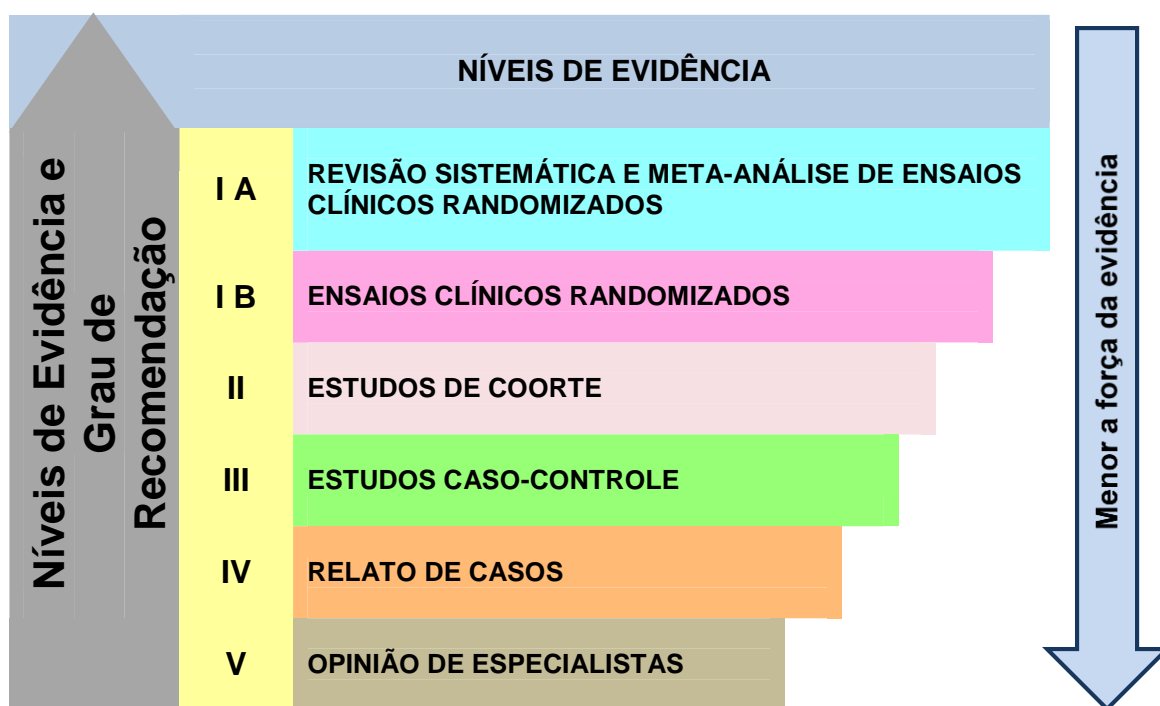


FIGURA 2: Níveis hierárquicos das evidências científicas.  
 FONTE: Adaptado de Centre for Evidence-Based Medicine, OXFORD (2016)

### 3.5.2 Meta-análise

O prefixo meta originou na língua grega, significa além de, transcendência ou a reflexão crítica sobre determinado assunto (CORDEIRO et al., 2007). A área da saúde é a que mais utiliza meta-análises, mas o uso vem crescendo em diferentes áreas como ciências sociais, veterinária, ecologia e outras (RODRIGUES e ZIEGELMANN, 2010).

Segundo o Ministério da Saúde (2012), a meta-análise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma estimativa única sobre evidências dos efeitos de determinado fármaco, por exemplo. A meta-análise sumariza e confere maior poder e precisão ao tamanho do efeito da intervenção, que muitas vezes não é demonstrado em estudos únicos. Quando diversos estudos reportam dados de desfechos divergentes nos resultados,

deve-se avaliar a similaridade dos efeitos encontrados utilizando instrumentos como testes para inconsistência e heterogeneidade (BRASIL, 2012).

Para que uma meta-análise seja possível, os dados relatados nos estudos precisam ser combináveis. Parâmetros clínicos e epidemiológicos podem ser expressos como variáveis categóricas dicotômicas ou binárias (sim/não, ocorre/não ocorre) ou variáveis numéricas contínuas, entre outras. Dados dicotômicos são transformados em estimativas de medidas do tamanho do efeito, como razão de chances (*odds ratio* - OR), risco relativo (RR), diferença de risco, taxa de incidência e número necessário para tratar (NNT). O RR e OR traduzem a força de associação entre o fator em estudo e o desfecho, o que permite avaliar uma relação de causalidade, também fornecem uma estimativa da eficácia relativa de uma intervenção. Já o NNT auxilia na avaliação de estudos de intervenção, pois informa a significância clínica (BRASIL, 2012; CENTRO COCHRANE, 2012; RODRIGUES e ZIEGELMANN, 2010; BERWANGER et al., 2007).

Se os resultados dos desfechos em avaliação forem reportados como dados contínuos (peso, resultados de exames laboratoriais, resultados de avaliação por escalas psiquiátricas e outros), sendo possível o cálculo de média e desvio padrão para representá-los, as medidas do tamanho de efeito devem ser a diferença de média e diferença de média padronizada (*standardized mean difference*- SMD). A SMD deve ser utilizada quando os estudos avaliam o mesmo desfecho, mas utilizam formas ou métodos diferentes entre si, como por exemplo diferentes escalas psiquiátricas de avaliação de eficácia de tratamento. Obtém-se pela razão da diferença entre as médias dos grupos pelo desvio padrão entre os participantes. Para o cálculo destas medidas de efeito é preciso ter o número de participantes, a média do resultado e seu desvio padrão, para os braços controle e intervenção (BRASIL, 2012; HIGGINS e GREEN, 2011; BERWANGER et al., 2007).

Após a combinação estatística dos estudos deve-se avaliar a heterogeneidade entre eles. Esta pode ser metodológica e/ou clínica e causada, por exemplo, por diferenças clínicas entre os pacientes incluídos, entre os tratamentos avaliados, entre os desenhos dos estudos, diferenças ocasionadas por variações na randomização; e de natureza estatística, originada por variância intra e entre-estudos (HIGGINS e GREEN, 2011; UMAN, 2011; SOUSA e RIBEIRO, 2009; BERWANGER et al., 2007).

Para verificar a significância estatística da heterogeneidade devida a variação entre os estudos utiliza-se o teste Q de Cochran ou, mais frequentemente, o seu derivado, a estatística  $I^2$  de Higgins e Thompson (2003) obtida a partir do teste Q e do número de estudos. Os valores de  $I^2$  variam entre 0 – 100% e os autores sugerem que um valor de  $I^2$  próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, um valor de  $I^2$  próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade (RODRIGUES e ZIEGELMANN, 2010; BERWANGER et al., 2007).

Aos resultados de cada estudo são atribuídos pesos, que dependem do tamanho da amostra, do número de eventos e do intervalo de confiança. Os maiores pesos são conferidos aos estudos com intervalo de confiança mais estreito, geralmente de maior tamanho de amostra e com maior quantidade de eventos. A relação entre peso e tamanho de amostra é complexa e vai depender do método estatístico escolhido para integrar os dados dos estudos (BRASIL, 2012; SOUSA e RIBEIRO, 2009).

A integração se dá basicamente por dois tipos de modelos, modelos de efeito fixo e os modelos de efeitos aleatórios. O modelo de efeito fixo baseia-se na suposição de que existe um único verdadeiro efeito de tratamento comum entre os estudos e que as diferenças entre as estimativas de efeitos são atribuídas meramente ao acaso. O peso de cada estudo corresponde ao inverso da sua variância, a qual está relacionada ao tamanho da amostra incluída e número de eventos ocorridos. É considerado um modelo simplista e pode introduzir vieses nos resultados por não considerar fontes de heterogeneidade entre os estudos. Mais recomendado, o modelo de efeitos randômicos ou aleatórios, pressupõe-se que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, incorpora um pouco da heterogeneidade entre os estudos nos resultados, sendo o peso atribuído a cada estudo correspondente ao inverso da sua variância (BRASIL, 2012; RODRIGUES e ZIEGELMANN, 2010; SOUSA e RIBEIRO, 2009; JUSTO, SOARES e CALIL, 2005).

A ponderação das estimativas de efeito entre os estudos pode ser realizada por alguns métodos estatísticos como o *método do inverso da variância*, que pode ser usado para combinar dados dicotômicos ou contínuos e para modelos de efeito fixo e aleatório, assume que a variância é inversamente proporcional a importância do

estudo (menor variância, mais peso) e pode ser utilizado para diversos desenhos de estudo, como *cross-over*. O *método de Mantel-Haenszel* é utilizado somente para dados dicotômicos e modelos de efeito fixo e aleatório, por utilizar um modelo diferente de atribuição de pesos que o método do inverso da variância, é preferido caso o estudo tenha poucos dados de eventos e amostras pequenas; por fim o *método de Peto* é utilizado somente para dados dicotômicos que utilizaram *odds ratio* como medida de efeito e somente para modelo de efeito fixo (BRASIL, 2012).

A representação gráfica da meta-análise é frequentemente realizada pelos gráficos de floresta, onde cada estudo incluído é representado por um quadrado de tamanho proporcional ao peso que lhe foi atribuído. Para cada estudo o gráfico apresenta a medida de efeito e seu intervalo de confiança (IC), exibido como uma linha horizontal em torno da estimativa da medida de efeito. Quanto maior esta linha, menor a precisão, ou seja, maior a variabilidade dentro do estudo. A análise dos limites inferior e superior desse intervalo permite determinar o benefício mínimo e máximo obtidos com o emprego de uma intervenção comparada a outra. Valor de OR ou RR igual a 1 indica nulidade ou ausência de diferença entre os tratamentos comparados e é representada pela linha central vertical. O losango, ou diamante, representa o resultado final da meta-análise e corresponde a uma média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo. Se o diamante ou as linhas dos intervalos de confiança de cada estudo tocarem ou cruzarem a linha central vertical de nulidade significa que não existem diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos (BRASIL, 2012; RODRIGUES e ZIEGELMANN, 2010; JUSTO, SOARES e CALIL, 2005; ATALLAH e CASTRO, 1998).

Deve-se avaliar o impacto das decisões tomadas durante o processo da revisão sistemática e o grau de confiança dos resultados obtidos por meio de análises de sensibilidade, onde será verificada a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, além de determinar se os resultados obtidos poderiam ser afetados por mudanças nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Algumas análises de sensibilidade possíveis podem ser feitas mudando os critérios de inclusão dos estudos, excluindo estudos de baixa qualidade metodológica, comparando-se os resultados obtidos utilizando o modelo de efeitos fixos com o modelo de efeitos randômicos (que têm níveis de significância estatística diferentes), realizando a

retirada hipotética de cada estudo da meta-análise para verificar a sua influência no resultado final, se o resultado que era significativo tornar-se não significativo com a retirada hipotética, evidencia-se baixa robustez do método ou modelo estatístico adotado na análise, devendo-se explorar novamente. Outros tipos de análise de sensibilidade possíveis são o agrupamento dos estudos em subgrupos onde pode-se explorar o efeito de características clínicas (diferentes populações, intervenções e definições de desfecho) e características metodológicas (sigilo da alocação, cegamento, dados incompletos, tamanho dos estudos) nos resultados e ainda, a realização de meta-regressão, visando examinar o efeito de diversas características clínicas e/ou metodológicas dos estudos originais simultaneamente (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008; JUSTO, SOARES e CALIL, 2005; SERRA PRAT, ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

Visando melhorar a qualidade da elaboração e do relato das meta-análises de ensaios clínicos randomizados, um grupo desenvolveu, em 1996, um guia denominado “the QUOROM Statement”, (*Quality Of Reporting Of Meta-analyses*), posteriormente renomeado PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Consiste de 27 itens a serem checados pelos autores visando melhorar a qualidade do relato dos resultados, porém não foi desenhada para ser um instrumento de avaliação de qualidade (MOHER et al., 2009).



## **4 MÉTODOS**

Este estudo está dividido em três etapas. A primeira etapa é uma revisão sistemática com meta-análise visando avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos para o tratamento de portadores do TDAH.

A segunda etapa corresponde ao levantamento de dados relativos a prescrição e dispensação (entrega mediante receituário) desses medicamentos no sistema público e da dispensação no âmbito de farmácias de propriedade privada do estado do Paraná, Brasil.

A terceira etapa foi uma investigação que visou identificar a incorporação de medicamentos para o tratamento do TDAH nas Relações Municipais de Medicamentos (REMUME) do Paraná.

### **4.1 PRIMEIRA ETAPA - REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

A revisão sistemática com meta-análise foi realizada seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS, GREEN, 2011) and the PRISMA Statement (MOHER et al., 2009), a fim de avaliar a eficácia e a segurança dos principais medicamentos alopáticos utilizados no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes (0 a 18 anos)

#### **4.1.1 Busca sistemática da literatura**

A busca eletrônica foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), EMBASE, Science Direct, Scopus, Web of Science, Scielo, Lilacs e PsycINFO. A pesquisa manual foi realizada buscando estudos diferentes nas referências bibliográficas dos artigos incluídos.

Foram utilizados os seguintes descritores: Clinical, Trial, Clinical trials, Clinical trial, random\*, random allocation, therapeutic use, attention deficit hyperactivity

disorder, ADHD e attention deficit disorder, combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Não foram utilizados filtros, limite de data nem o operador booleano “NOT”.

As estratégias de busca utilizadas estão descritas no Apêndice 1. As buscas foram concluídas em setembro de 2014 e atualizadas em novembro de 2015.

#### **4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão dos estudos**

Na revisão sistemática foram incluídos ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (ECRdc) que comparassem medicamentos alopáticos (metilfenidato, atomoxetina, dextroanfetamina, sais mistos de anfetaminas, selegilina, bupirona e bupropiona e outros) *versus* placebo ou *versus* outros medicamentos alopáticos (comparação direta de medicamentos, também conhecido como *head-to-head*, na forma abreviada HTH), realizados com crianças e adolescentes, entre 0-18 anos de idade, diagnosticados com TDAH.

Nas meta-análises foram incluídos somente os ECRdc HTH. Foram incluídos estudos com desenho paralelo e cruzado (*cross-over*). Foram solicitados aos autores dos estudos *cross-over* os dados da fase inicial e final. Os desfechos selecionados foram relativos a eficácia e segurança.

Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em caracteres não romanos; estudos avaliando terapias não alopáticas (homeopatia, suplementos nutricionais, atividades físicas); artigos comparando medicamentos com psicoterapia, mesmo que associada a medicamentos; seleção de amostras de pacientes portadores de TDAH por comorbidades (Síndrome de Tourette, Transtorno de Ansiedade, Autismo, outras); estudos de farmacocinética (comparação de doses e diferentes formas farmacêuticas).

#### **4.1.3 Extração dos dados dos estudos incluídos**

Os estudos selecionados tiveram os dados extraídos por dois revisores independentes (S. V. e H. H. L. B.) com auxílio de um terceiro revisor se necessário (A. W. S.). A extração dos dados foi feita com o auxílio de tabelas elaboradas especificamente para o presente estudo (ver Apêndice 2).

Os desfechos avaliados foram a segurança, com base nos eventos adversos e a eficácia, para o qual foram consideradas todas as medidas de melhora dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade relatadas nos estudos por meio de escalas psicométricas ou medidas observacionais.

#### **4.1.4 Avaliação da qualidade**

A qualidade metodológica foi avaliada por dois revisores em consenso segundo a escala de Jadad (JADAD, 1996). Quando necessário um terceiro revisor participou da decisão. A escala é composta de cinco perguntas:

- (1) O estudo foi descrito como randomizado?
- (2) O método de randomização é adequado?
- (3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- (4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- (5) Foram descritas as perdas e desistências?

Nas perguntas 1, 3 e 5 a resposta “Sim” acresce um ponto e cada resposta “Não” recebe zero pontos. Para as perguntas 2 e 4, cada resposta “Sim” acresce mais um ponto e cada resposta “Não” diminui-se um ponto. Qualidade baixa é atribuída para estudos com menos de três pontos, qualidade moderada para estudos com valor de três pontos e maior que três pontos, qualidade elevada.

#### **4.1.5 Avaliação do risco de viés**

Determina a confiabilidade dos resultados do estudo e foi efetuada pelos dois revisores em consenso a partir da ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane

-Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias described in the Cochrane Handbook (CARVALHO et al., 2013; HIGGINS e ALTMAN, 2011).

Os domínios avaliados foram geração da sequência aleatória (randomização da amostra), ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais envolvidos, cegamento de avaliadores do desfecho, relatos incompletos de desfechos, reporte seletivo de resultados e outras fontes de vieses (patrocínio da indústria farmacêutica e conflito de interesses dos autores).

#### 4.1.6 Meta-análises (MA)

Para as MA foram selecionados somente os ECRdc HTH. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software Review Manager (RevMan) versão 5.3.

A análise foi conduzida para desfechos dicotômicos e contínuos. Para os desfechos dicotômicos a medida de efeito selecionada foi o risco relativo, utilizando o inverso da variância com intervalo de confiança de 95%. Para os desfechos contínuos os tamanhos de efeito das medidas dependentes em cada estudo foram expressas como *standardized mean difference* (SMD).

A meta-análise foi conduzida utilizando o modelo de efeitos randômicos (DERSIMONIAN e LAIRD, 1986). Análises de sensibilidade foram executadas para avaliar a robustez dos resultados. A heterogeneidade foi estimada por meio dos valores de  $I^2$  ( $I^2 < 25\%$  - baixa;  $25\% < I^2 < 50\%$  - moderada;  $I^2 > 50\%$  - alta) (HUEDO-MEDINA et al., 2006) de modo que foram verificadas alterações nos valores de  $I^2$  após a remoção sequencial dos estudos incluídos. Este tipo de análise possibilita a identificação dos estudos responsáveis pela alta heterogeneidade da amostra para posterior investigação de discrepâncias clínicas e metodológicas que possam justificar os valores de  $I^2$  devendo ser realizadas análises de subgrupo e/ou metaregressões.

Nenhum estudo foi removido permanentemente da meta-análise. Foi considerada diferença estatisticamente significativa valores de  $p < 0.05$ .

## **4.2 SEGUNDA ETAPA - DADOS DE PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO NO ESTADO DO PARANÁ**

### **4.2.1 Prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial**

Trata-se de um estudo observacional descritivo. Foi realizada compilação e relação dos dados de prescrição e dispensação dos fármacos utilizados no tratamento do TDAH no estado do Paraná, por demanda judicial (DJ) registrada no Setor de Judicialização do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR), órgão vinculado a Departamento de Assistência Farmacêutica (DEAF) da Secretaria de Saúde do Paraná (SESA-PR).

As informações foram coletadas da base de dados do Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (SISMEDEX) e dos indicadores do sistema de Business Intelligence (BI). A coleta compila informações desde a implementação do banco de dados (1999) até 01 de dezembro de 2014.

O sistema fornece os seguintes dados: Município solicitante; Nome do paciente; Data de Nascimento; Tipo de Ação judicial utilizada para solicitação do fármaco, Número do Processo, Tribunal pertinente e Advogado Autor; Patologia; Nome do médico e número do registro no Conselho Regional de Medicina (CRM); fármaco, dose, forma farmacêutica, posologia e quantidade; se está ativo no cadastro (ainda recebe medicamento) e o custo da aquisição para o Estado.

Por análise do item “patologia” foram selecionados os que continham pacientes diagnosticados com TDAH.

A partir dos dados fornecidos foi averiguada a especialidade do médico prescritor por consulta em sistemas de busca simples da internet ou junto ao sítio eletrônico do CRM-PR.

Os dados foram planilhados e realizadas análises de estatística descritiva utilizando o Software Statistical Package for the Social Sciences, SPSS® for Windows Versão 17.0.

O Anexo B contém o parecer de aprovação pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde/SCS da Universidade Federal do Paraná e pelo Comitê de Ética do Hospital do Trabalhador/SES/PR, sob o código CAAE: 34879614.5.000.0102.

#### **4.2.2 Dispensação em farmácias de propriedade privada**

Estudo observacional retrospectivo. Foram levantados dados oriundos dos relatórios de comercialização de medicamentos controlados, enviados pelas farmácias e drogarias de propriedade privada do Paraná ao Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) da ANVISA. Relatórios de comercialização para medicamentos controlados pela Portaria SVS/MS nº. 344/1998 e atualizações, devem obrigatoriamente ser enviados pelas farmácias de propriedade privada.

Por meio do Ofício n. 082 de 20 de novembro de 2014, reiterado pelo Ofício n. 147 de 29 de setembro de 2015, do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR para a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON) da ANVISA e, considerando os princípios da Lei de Acesso a Informação bem como dados já publicados pela ANVISA (2012), foram solicitados:

- a) número total, por ano, de estabelecimentos obrigados a transferir dados sobre a dispensação de medicamentos controlados, ao Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) de 2009 à 2014;
- b) a quantidade de unidades físicas dispensadas (UFD), que correspondem as caixas de medicamentos comercializadas, durante o período de um ano e se houver manipulação a quantidade, em quilogramas ou gramas, para metilfenidato e lisdexanfetamina manipulados de 2009 à 2014.

#### **4.3 TERCEIRA ETAPA – PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DOS MEDICAMENTOS NAS RELAÇÕES DE MEDICAMENTOS DOS MUNICÍPIOS**

No transcurso do levantamento realizado na segunda etapa observou-se que muitos dos municípios paranaenses não haviam demandado contra o Estado judicialmente, fato este que conduziu ao conhecimento da existência de incorporação de metilfenidato, e outros medicamentos, nas Relações Municipais de Medicamentos (REMUME).

A partir dessa constatação conduziu-se um estudo descritivo utilizando dados secundários das secretarias municipais de saúde. Para a obtenção dos dados foi utilizado um questionário semiestruturado desenvolvido em parceria com o DEAF visando analisar a incorporação de fármacos para o tratamento do TDAH nas REMUME dos mesmos.

O questionário continha 13 questões abertas e semiabertas e verificou-se a incorporação ou não, a forma de disponibilização, a quantidade dispensada, número de pacientes que recebem os medicamentos, data da primeira dispensação, se existe protocolo clínico definido para prescrição e dispensação e havendo, qual foi a literatura que embasou a decisão de incorporação. O questionário foi enviado por meio eletrônico para todos os farmacêuticos dos municípios do estado em fevereiro de 2015 e as respostas foram recebidas até maio de 2015 (Apêndice 4).

Dados populacionais dos municípios que responderam o questionário foram pesquisados junto ao sitio eletrônico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para complemento das análises estatísticas. Os dados foram planilhados e realizadas análises de estatística descritiva utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences, SPSS® for Windows versão 17.0.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS DA PRIMEIRA ETAPA

Pela estratégia de busca abrangente e sensível, foram encontrados inicialmente 23.551 artigos nas bases de dados e busca manual. O diagrama do processo de seleção dos estudos está demonstrado na figura 3. Após exclusão dos artigos duplicados permaneceram 13.568 estudos cujos títulos e resumos foram lidos visando a seleção dos artigos para leitura na íntegra, que foram 444, conforme os critérios de inclusão.

Foram incluídos 301 artigos, sendo 82,4% (248) ECRdc de comparação contra placebo e 17,6% (53) ECRdc de comparação direta entre medicamentos (HTH). Os artigos excluídos após leitura na íntegra estão listados no Apêndice 3. Os estudos de comparação contra placebo foram arquivados para análises posteriores e optou-se por priorizar a meta-análise de estudos de comparação direta.

#### 5.1.1 Resultados dos estudos de comparação direta

Dentre os 53 artigos HTH, sete tratavam da mesma pesquisa, restando portanto 46 diferentes estudos. Até o momento foram comparados 31 medicamentos estando o metilfenidato presente em 80,4% (37) estudos. Quase metade, 45,7% (21), têm desenho do tipo *cross-over*. A duração foi igual ou maior que oito semanas em 45,6% (21) dos ECRdc.

A população total avaliada foi de 3806 indivíduos. Em 54,8% (23) dos estudos a população foi menor do que 40 indivíduos. A maior população foi a do estudo de Newcorn et al., 2008, com 514 participantes. A maioria foi do sexo masculino (60,0 – 100,0%) com apresentação combinada de TDAH (não relatado em todos os artigos). A comorbidade mais comum foi o transtorno opositivo desafiador (*oppositional defiant disorder*) relatada em 41,3% (19) artigos. Os artigos foram publicados entre os anos de 1971 a 2015, sendo 60,9% (28) após o ano 2000.



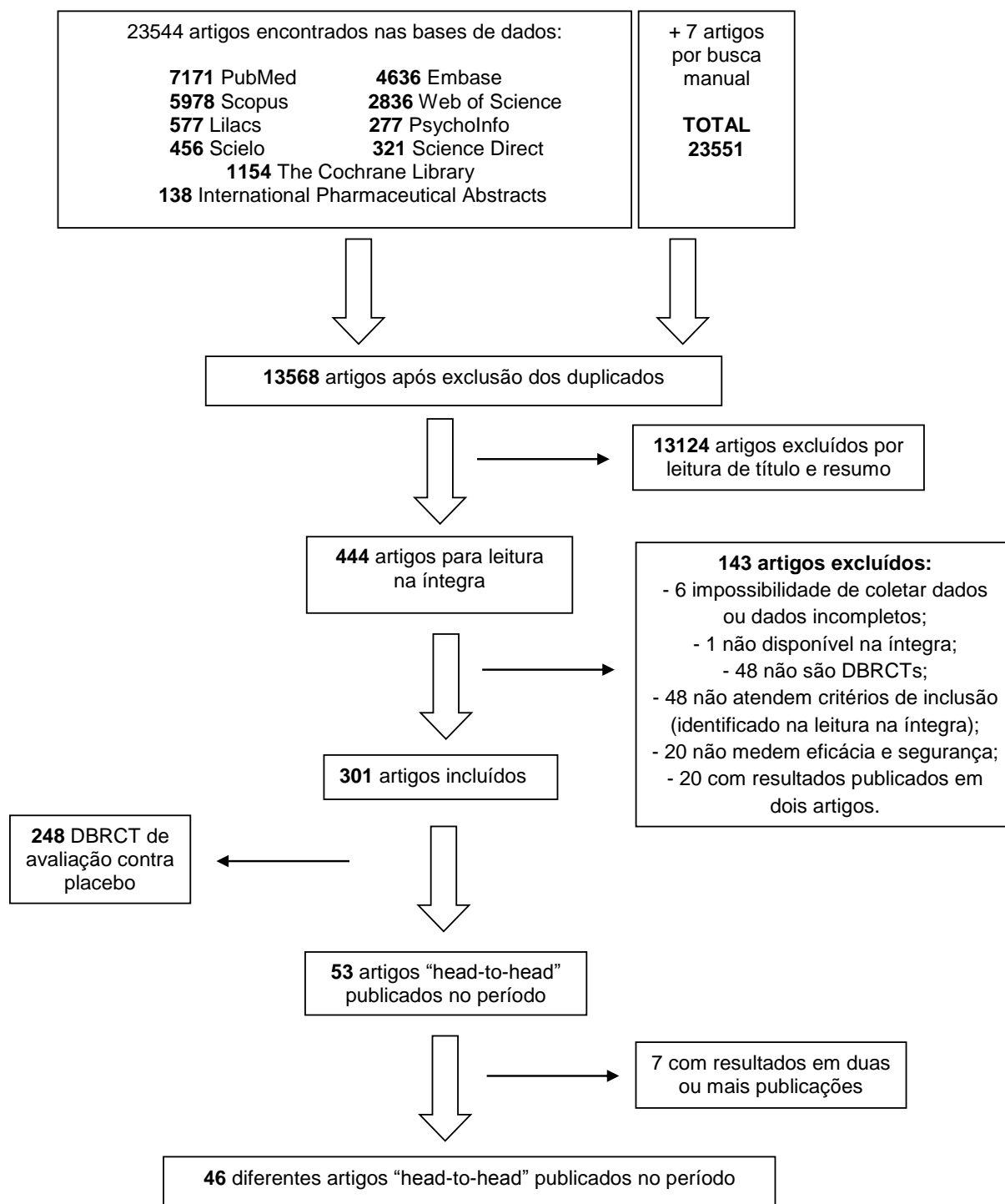


FIGURA 3: Diagrama do processo de seleção dos estudos  
 FONTE: A autora (2016).

### 5.1.2 Resultados dos estudos utilizados nas meta-análises

Foi possível realizar meta-análises com 17 dos 46 estudos selecionados, o que representa 36,9% dos artigos HTH e 5,6% dos 301 artigos encontrados na revisão sistemática. Não foram obtidos os dados das diferentes fases dos estudos *cross-over*, portanto foram utilizados os resultados da segunda fase nas meta-análises.

Os medicamentos avaliados foram metilfenidato (MPH) versus: atomoxetina (ATX), sais mistos de anfetamina (MAS), dextroanfetamina (DEX), bupropiona (BUP), selegilina (SLG) e buspirona (BSP). Os dados dos estudos utilizados nas meta-análises estão na tabela 2.

Atualmente, não existem ECR suficientes para comparação direta entre fármacos frequentemente utilizados como MPH e lisdexanfetamina; ATX e lisdexanfetamina; lisdexanfetamina e MAS e outros.

A tabela 3 apresenta os dados dos 29 estudos HTH não utilizados nas meta-análises por não terem comparador comum. A comparação entre dextroanfetamina e levoanfetamina seria possível com os estudos de Arnold et al (1972;1976), porém atualmente não há comercialização de levoanfetamina.

TABELA 2: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas meta-análises

Estudo autor/ano)	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Apresentação (%)
METILFENIDATO <i>versus</i> ATOMOXETINA									
Newcorn 2008	MPH 39,9±14,6 mg/dia/ ATX 53,0±17,0 mg/dia/ PBO <sup>a</sup>	Grupo paralelo	6 semanas	5	MPH - 219 ATX - 221 PBO - 74	10,2 (2,5)/ 10,3 (2,2)	383 (74,2)	TOD	AC = 69,6 PD = 28,3 PH/I = 2,1
Wang 2007	MPH 17,9±7,1 mg/dia/ ATX 44,5±15,7 mg/dia	Grupo paralelo	8 semanas	4	MPH - 166 ATX - 164	9,9 (2,3)/ 9,4 (2,0)	274 (81,8)	TOD	AC = 59,4 PD = 37,6 PH/I = 3,0
Sangal 2006	MPH 15-60 mg/dia/ ATX 15-100 mg/dia	Cross-over	7 semanas	4	85	10,1 (2,0)	64 (75,3)	TOD/DC/ Ansiedade	AC = 67,9 PD = 29,8 PH/I = 2,3
METILFENIDATO <i>versus</i> SELEGILINA									
Akhondzadeh 2003	MPH 1 mg/kg/dia / SLG 5–10 mg/dia	Grupo paralelo	28 dias	4	MPH – 14 SLG - 14	7,37 (1,59)/ 7,36 (1,43)	20 (71,4)	Não relatado	AC = 100
Mohammadi 2004a	MPH 1 mg/kg/dia/ SLG 5–10 mg/dia	Grupo paralelo	60 dias	3	MPH – 20 SLG – 20	9,3 (2,56)/ 10,1 (3,06)	31 (77,5)	Não relatado	AC = 100
METILFENIDATO <i>versus</i> BUSPIRONA									
Davari-Ashtiani 2010	MPH 0,5 mg/kg/dia/ BSP 0,5 mg/kg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	3	MPH - 16 BSP - 18	8,62 (-)/ 8,22 (-)	23 (71,9)	TOD/DC	AC = 100
Mohammadi 2012	MPH 20-30 mg/dia/ BSP 20-30 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	4	MPH – 20 BSP - 20	9,70 (3,18)/ 10,05 (2,60)	28 (70,0)	Não relatado	AC = 100
METILFENIDATO <i>versus</i> BUPROPIONA									
Barrickmann 1995	MPH 20-60 mg/dia/ BUP 50-200 mg/dia	Cross-over	6 semanas	3	15	11,8 (3,3)	12 (80)	TOD/ DC/DA	Não relatado
Jafarinia 2012	MPH 20-30 mg/dia/ BUP 100-150 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	4	MPH – 19 BUP - 19	9,7 (1,9)/ 9,4 (2,6)	25 (65,8)	Não relatado	Não relatado
METILFENIDATO <i>versus</i> SAIS MISTOS DE ANFETAMINAS									
Santisteban 2014	MPH 10, 20, 25/30 mg/dia MAS 10, 20, 25/30 mg/dia	Cross-over	8 semanas	4	37	11,60 ± 1,95	27 (73)	TOD/enurese/ Ansiedade por separação/ AG	AC = 25 (67,4) PD = 12 (32,4)
Stein 2011	MPH 25-30 mg/dia <sup>c</sup> / MAS 25-30 mg/dia <sup>c</sup>	Cross-over	8 semanas	5	65	11,8 (2,2)	48 (73,8)	Não relatado	AC = 69,2

TABELA 2: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas meta-análises

Estudo autor/ano)	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Continuação Apresentação (%)
METILFENIDATO <i>versus</i> SAIS MISTOS DE ANFETAMINAS									
Pliszka 2000	MPH 25,2±13,1 mg/dia/ MAS 12,5±4,1 mg/dia/ PBO <sup>a</sup>	Grupo paralelo	3 semanas	3	MPH – 20 MAS – 20 PBO - 18	8,1 (1,0)/ 8,6 (5)	-	TOD/DC/ Ansiedade	Não relatado
Pelham 1999a	MPH 35 mg/dia <sup>c</sup> / MAS 35 mg/dia <sup>c</sup>	Cross-over	6 semanas	4	25	9,6 (1,6)	21 (84,0)	TOD/DC	Não relatado
Pelham 1999b	MPH 0,9 mg/kg/dia <sup>c</sup> / MAS 0,6 mg/kg/dia <sup>c</sup>	Cross-over	8 semanas	4	21	10,3 (1,9)	19 (90,5)	TOD/DC	Não relatado
METILFENIDATO <i>versus</i> DEXTROANFETAMINA									
Efron 1997a/b	MPH 0,6 mg/kg/dia <sup>c</sup> / DEX 0,3 mg/kg/dia <sup>c</sup>	Cross-over	4 semanas	4	125	8,7 (2,3)	114 (91,2)	Não relatado	AC = 80,8 PD = 17,6 PH/I = 1,6
Elia 1993	MPH 25-90 mg/kg/dia/ DEX 10-45 mg/kg/dia/ PBO <sup>a</sup>	Cross-over	11 semanas	3	33	9,3 (1,4)	33 (100)	TOD/DC/DLe/ DAr	-
Pelham 1990	MPH 20 mg SR/dia <sup>c</sup> / DEX 10mg SR/dia <sup>c</sup> / Pemolina <sup>a</sup>	Cross-over	6,5 semanas	3	22	10,4 (1,4)	22 (100)	TOD/DC/DA	-

LEGENDA: TOD = transtorno opositivo desafiador. DC = desordem de conduta. DA = desordem de aprendizado. DM = depressão maior. AG = Ansiedade generalizada. AC = apresentação combinada. PD = apresentação predominante desatenta. PH/I = apresentação predominante hiperativa/impulsiva. ACTH 4-9 = adrenocorticotropic hormone fractions 4-9. DLe = desordem de leitura. DAr = desordem aritmética. DD = desordem distímica. MPH = metilfenidato. ATX = atomoxetina. SLG = selegilina. DEX = dextroanfetamina. MAS = sais mistos de anfetaminas. BSP = buspirona. BUP = bupropiona. PBO = placebo.

<sup>a</sup> Resultados deste braço não foram considerados para a meta-análise.

<sup>b</sup> Resultado da pontuação obtida na avaliação da qualidade do estudo por meio da escala de Jadad.

<sup>c</sup> Dose selecionada para a meta-análise.

TABELA 3: Características dos ensaios clínicos randomizados não utilizados nas meta-análises

Estudo autor/ano	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Apresentação (%)
Nagy 2015/ Dittmann 2013/2014b	LDX 52,5±16,1mg/dia ATX 40,2±20,0 mg/dia	Grupo paralelo	9 semanas	5	LDX – 128 ATX - 134	10,9 (3,01)/ 10,4 (2,84)	197 (75,2)	TOD/Outro	AC= 81,3/ 78,4 PD = 17,2/16,4 PH/I = 1,6/5,2
Arabgol 2015	MPH 5-20 mg/dia Risperidona 0,5-1,5 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	4	MPH – 15 Risperidona- 18	4,73 ± 0,77/ 4,17 ± 0,79	23 (69,7)	Não relatado	AC = 27,3/30,3 PD = 3/6,1 PH/I = 15,2/18,2
Lin 2014	MPH 18 – 54 mg/dia Edivoxetina 0,1, 0,2 or 0,3mg/kg/dia PBO	Grupo paralelo	8 semanas	5	MPH – 36 Edivox 0,1 - 76 Edivox 0,2 – 75 Edivox 0,3 - 75 PBO - 78	9,9 (-)/ 11,9 (-)/ 12,6 (-)/ 11,5 (-)/ 11,4 (-)	(75,0) (68,4) (70,7) (73,3) (67,9)	TOD/CD/DM/ AG	AC = 65,8– 83,3 PD = 16,7 – 30,7 PH/I = 0 – 7,7
Mohammadi 2015	MPH 20–30 mg/dia Memantina 10–20 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	5	MPH – 18 Memantina- 22	8±1,32 / 9,09±1,94	34 (85,0)	Não relatado	-
Coghill 2013/2014	MPH 45,4±12,7 mg/dia/ LDX 53,8±15,6 mg/dia/ PBO	Grupo paralelo	7 semanas	5	MPH – 111 LDX – 111 PBO - 110	10,9 (2,6)/ 10,9 (2,9)	268 (80,7)	TOD/Outro	AC= 86,4/ 77,5 PD = 12,7/ 20,7 PH/I = 0,9/1,8
Daviss 2008 / Palumbo 2008	MPH 30,2±18,9 mg/dia/ Clonidina 0,24±0,11 mg/dia/ MPH e Clonidina/ PBO	Grupo paralelo	16 semanas	4	MPH – 29 Clonidina – 31 MPH/Clon– 32 PBO - 122	9,5 (1,6)	98 (80,3)	TOD/DC	AC = 76 PD = 19,9 PH/I = 4,1
Biederman 2007a	LDX 30,50,70 mg/dia/ MAS 10,20,30 mg/dia	Cross-over	85 dias	3	50	9,1 (1,7)	33 (63,5)	Não relatado	AC = 52
Wigal 2005	ATX 0,5-1,2 mg/kg/dia/ MAS 10-30 mg/dia	Grupo paralelo	3 semanas	5	ATX – 108 MAS – 107	8,6 (1,83)/ 8,8 (1,84)	146 (71,9)	Não relatado	AC = 99,5 PH/I = 0,5

TABELA 3: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e não utilizados nas meta-análises

Estudo autor/ano)	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Continuação Apresentação (%)
Amiri 2008	MPH 20-30 mg/dia/ Modafinil 200-300 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	5	MPH – 30 Modafinil - 30	8,96 (2,34)/ 9,20 (2,53)	47 (78,3)	Não relatado	AC = 100
Arabgol 2009	MPH 20-50 mg/dia/ Reboxetina 4-6 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	4	MPH – 12 Reboxetina - 12	9,54 (2,58)/ 9,29 ± 2,71	19 (79,1)	Não relatado	AC = 87,5 PD = 8,3 PH/I = 4,2
Arnold 1976	Levoanfetamina 24,25 mg/dia/ DEX 21,75 mg/dia	Cross-over	4 semanas	1	31	-	26 (83,9)	Não relatado	-
Arnold 1978	MPH 10-60 mg/dia/ DEX 5-30 mg/dia/ Cafeína	Cross-over	3 semanas	5	29	8 (-)	22 (75,9)	Não relatado	-
Buitelaar 1996	MPH 20 mg/dia/ Pindolol 20 mg/dia/ MPH 10-20 mg/dia	Cross-over	10 semanas	4	32	9,1 (1,7)	30 (93,7)	DC/Ansiedade/ DM	Não relatado
Butter 1983	ACTH 4-9 10-20 mg/dia/ PBO	Grupo paralelo	21 dias	1	MPH – 10 ACTH 4-9 - 10 PBO - 10	-	30 (100)	Não relatado	-
Donnelly 1989	DEX 0,5 mg/kg/dia/ Fenfluramina 0,6-2,0 mg/kg/dia	Cross-over	10 semanas	3	20	9,0 (2,0)	20 (100)	TOD/DC/TED	-
Garfinkel 1975b	MPH 20 mg/dia/ Cafeína 150 mg/dia	Cross-over	9 semanas	2	8	8,7 (-)	8 (100)	Não relatado	-
Huestis 1975	MPH 30-60 mg/dia/ DEX 5-25 mg/dia/ Cafeína 80-300 mg/dia	Cross-over	11 semanas	2	18	8,5 (-)	12 (66,7)	Não relatado	-
Nair 2009	Carbamazepina - / Clonidina 0,8µg/kg/dia	Grupo paralelo	2 anos	4	Carb – 19 Clon - 21	7,1 (2,5)	32 (80,0)	TOD/DC	AC = 55

TABELA 3: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e não utilizados nas meta-análises

Estudo autor/ano)	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Continuação Apresentação (%)
Zarinara 2010	MPH 20-30 mg/dia/ Venlafaxina 50-75 mg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	5	MPH – 19 Venlafaxina-19	9,57 (1,86)/ 9,42 (2,19)	27 (71,0)	Não relatado	AC = 100
James 2001	DEX 5-30 mg/dia/ MAS 5-30 mg/dia MPH 18 mg/dia/	Cross-over	8 semanas	4	35	9,1 (1,5)	21 (60,0)	TOD/Ansiedade/ DD/LD	AC = 100
Garfinkel 1983	Clomipramina 85 mg/dia/ Desipramina 85 mg/dia	Cross-over	16 semanas	2	12	7,3 (-)	12 (100)	Não relatado	-
Mohammadi 2004b	MPH 1 mg/kg/dia/ Teofilina 3-4 mg/kg/dia	Grupo paralelo	6 semanas	4	MPH – 16 Teofilina-16	8,87 (2,47)/ 8,68 (2,21)	22 (68,7)	Não relatado	AC = 100
Mohammadi 2010	MPH 20-30 mg/dia/ Amantadina 100-150 mg/dia MPH 15 mg/dia/	Grupo paralelo	6 semanas	5	MPH – 20 Amantadin-20	9,25 (1,80)/ 9,60 (1,98)	28 (70,0)	Não relatado	AC = 100
Overtoom 2003	Levodopa 250 mg/dia + Carbidopa 25 mg/dia/ Desipramina 75 mg/dia/ PBO	Cross-over	3 dias	4	16	10,4 (1,4)	16 (100)	TOD/Ansiedade DED	Não relatado
Zametkin 1985	DEX 15 mg/dia/ Tranilcipromina 10 mg/dia/ Clorgilina 10 mg/dia/ PBO	Cross-over	12 semanas	3	14	9,2 (1,5)	14 (100)	DC/DA	-
Wigal 2004	d-MPH 5-20 mg/dia/ d,l – MPH 10-40 mg/dia/ PBO	Grupo paralelo	5 semanas	4	d-MPH - 44 d,l – MPH – 46 PBO - 42	10,0 (2,5)/ 9,8 (2,8)	116 (87,9)	Não relatado	AC = 64,4 PD = 34,9 PH/I = 0,7

TABELA 3: Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e não utilizados nas meta-análises

Estudo autor/ano)	Medicamentos e dose	Desenho do estudo	Duração do estudo	Jadad <sup>b</sup>	N grupo e total	Idade média em anos(DP)	Masc. n (%)	Comorbidades	Continuação Apresentação (%)
Arnold 1972	DEX 30 mg/dia/ PBO Levoanfetamina 30 mg/dia	Cross-over	9 semanas	3	11	-	10 (90,9)	Não relatado	-
Conners 1980	MPH 10-60 mg/dia/ Pemolina 37,5-112,5 mg/dia/ PBO	Grupo paralelo	8 semanas	2	MPH – 20 Pemolina – 20 PBO - 20	7,1 (-)	57 (95,0)	Não relatado	-
Weiss 1971	MPH 200 mg/dia/ DEX 80 mg/dia/ Clorpromazina 800 mg/dia	Grupo paralelo	8 semanas	4	MPH – 51 DEX – 38 Clorpromazina - 39	7,64/ 8,43/ 8,58	114 (89,0)	Não relatado	-

LEGENDA: TOD = transtorno opositivo desafiador. CD = conduct disorder. DA = desordem de aprendizado. DM = depressão maior. AG = Ansiedade Generalizada. AC = apresentação combinada. PD = apresentação predominante desatento. PH/I = apresentação predominante hiperativo/impulsivo. ACTH 4-9 = *adrenocorticotropic hormone fractions 4-9*. DED = desordem específica de desenvolvimento. DLe = Desordem de leitura. DAr = desordem aritmética. DD = desordem distímica. MPH = metilfenidato. ATX = atomoxetina. SLG = selegilina. DEX = dextroanfetamina. MAS = sais mistos de anfetaminas. BSP = buspirona. BUP = bupropiona. PBO = placebo.

<sup>b</sup>Resultado da pontuação obtida na avaliação da qualidade do estudo por meio da escala de Jadad.



### 5.1.3 Aspectos da qualidade e risco de viés dos estudos avaliados

O valor médio do escore de Jadad (3,8) indica que os estudos utilizados nas meta-análises apresentaram moderada a boa qualidade metodológica, ver tabela 2. Em relação ao risco de viés, a maior parte dos estudos foi classificada como baixo risco para os quesitos cegamento de participantes e profissionais envolvidos (100%), relatos incompletos de desfechos (94,1%) e reporte seletivo de resultados (64,7%). Já a maior parte dos estudos foi classificada como risco de viés alto ou não claro nos quesitos geração da sequência aleatória (76,5%), ocultação da alocação (76,5%) e outras fontes de vieses (88,2%), ver figura 4.

O conflito de interesse e patrocínio por indústrias farmacêuticas foram classificados com fonte de viés em cinco (29,4%) estudos e 10 (58,8%) estudos não deixam claro se houve ou não financiamento por indústrias e o conflitos de interesses dos autores.

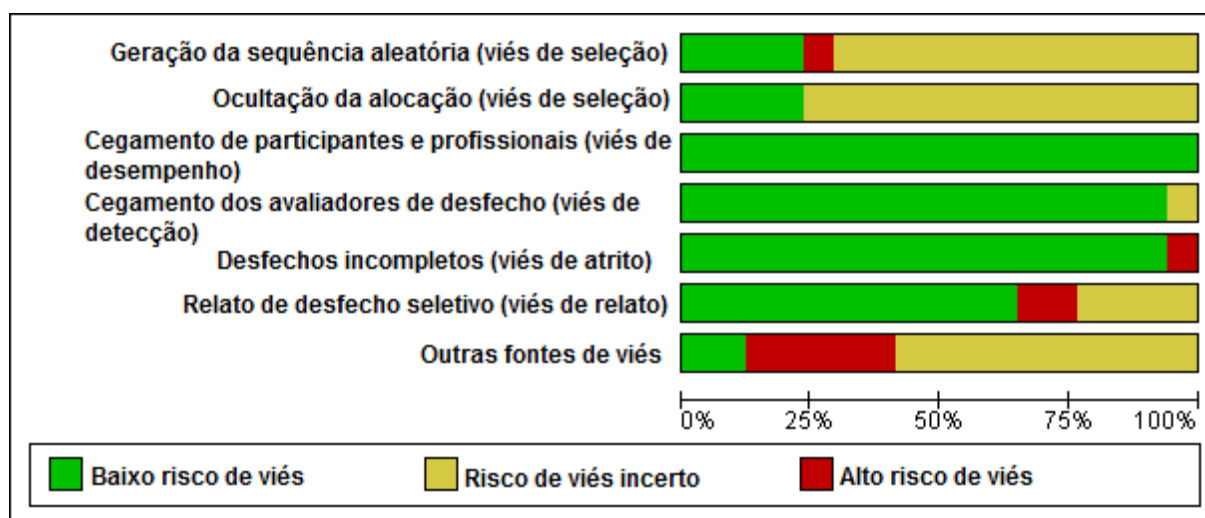


FIGURA 4: Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item da análise do risco de viés apresentado como porcentagens sobre todos os estudos incluídos

FONTE: Adaptado pela autora (2016).

### 5.1.4 Comparação entre metilfenidato e atomoxetina

Conforme os critérios de inclusão para esta meta-análise, três estudos compararam eficácia e segurança entre metilfenidato e atomoxetina, Sangal *et al.*

(2006), Wang *et al.* (2007) e Newcorn *et al.* (2008) somando 942 indivíduos. Foram realizadas análises de subgrupo retirando o estudo com desenho *cross-over* (Sangal *et al.*, 2006) e não houve alteração significativa no resultado final. Esse estudo teve período de *wash-out* de 10-20 dias.

As doses médias utilizadas foram equivalentes para atomoxetina nos três estudos e consideravelmente diferentes para metilfenidato entre Wang *et al.* (2007) e os demais (vide tabela 2).

A eficácia foi comparada por três escalas, a ADHD Rating Scale (ADHDRS), a CGI ADHD escala de severidade e a Conners Parent Rating Scale ADHD index. Os resultados da comparação estão demonstrados na figura 5.

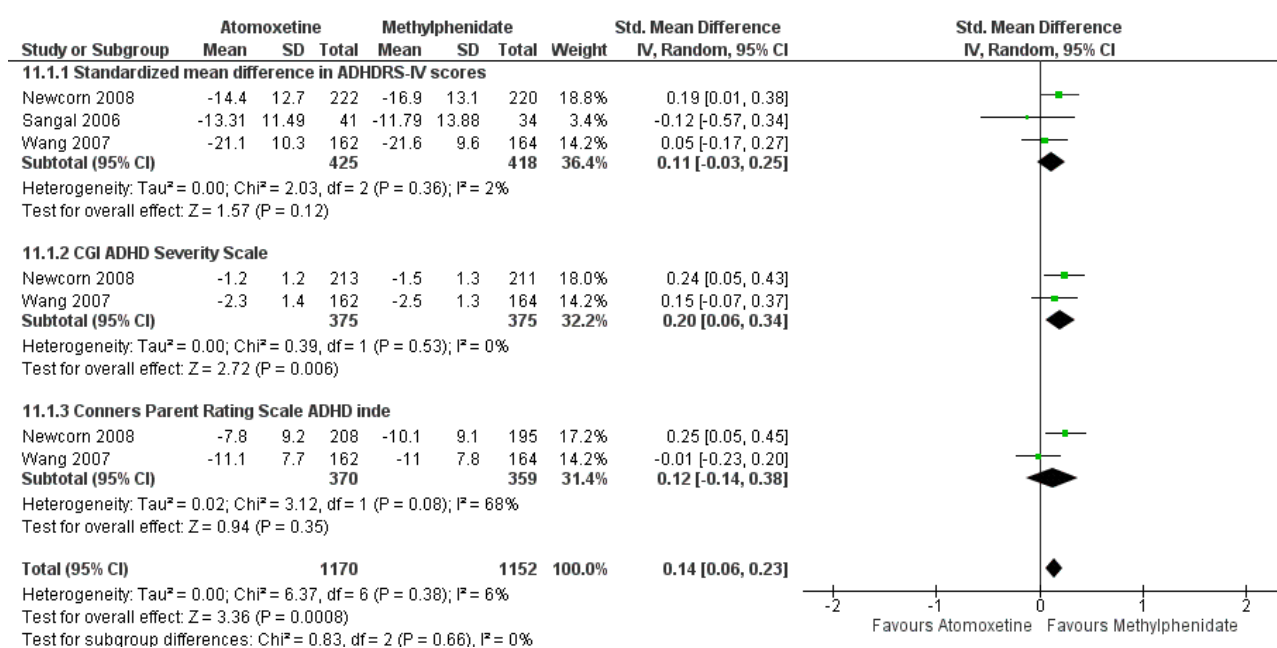


FIGURA 5: Comparação da eficácia entre metilfenidato e atomoxetina por diferença de média a partir do baseline em três testes psicométricos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a eficácia de metilfenidato e atomoxetina na avaliação realizada com a ADHDRS e a heterogeneidade entre os estudos foi baixa ( $I^2 = 2\%$ ). Análise de sensibilidade retirando o estudo *cross-over* não alterou a direção do resultado. A SMD passa de 0,11 [-0,03; 0,25] para 0,13 [-0,01; 0,27].

A taxa de resposta foi definida como decréscimo de 40% ou mais nos sintomas a partir do baseline in the total ADHD Rating Scale nos estudos de Newcorn *et al.*, (2008) e Wang *et al.*, (2007) e de 25% no estudo de Sangal *et al.* (2006).

Na CGI ADHD severity scale a meta-análise favoreceu o metilfenidato ( $p=0.006$ ) com baixa heterogeneidade entre os estudos para esse desfecho ( $I^2=0\%$ ). Já in the Conners Parent Rating Scale ADHD index não houve diferença estatística entre os medicamentos, mas com alta heterogeneidade ( $I^2=68\%$ ), sendo que não foram observadas diferenças metodológicas que justifiquem esta heterogeneidade.

O resultado para avaliação de segurança, expresso na figura 6, demonstra que o metilfenidato causou mais insônia (RR = 0,41 [0,24; 0,70],  $p = 0.001$ ) e insônia inicial (RR = 0,42 [0,21; 0,84],  $p = 0,01$ ) do que a atomoxetina. Fadiga (RR = 2,62 [1,40; 4,89],  $p = 0,36$ ), tosse (RR = 2,62 [1,40; 4,89],  $p = 0,96$ ), sonolência (RR = 5,16 [2,88; 9,22],  $p = 0,52$ ) e vômito (RR = 2,40 [1,30; 4,42],  $p = 0,38$ ) foram eventos mais frequentes com a utilização de atomoxetina. Para o desfecho dor de cabeça, a meta-análise dos três estudos demonstra maior ocorrência com a utilização de atomoxetina (RR = 1,49 [1,08; 2,06],  $p = 0,02$ ), porém com a retirada do estudo de Wang *et al.*, (2007) na análise de sensibilidade, o resultado final se altera e não há mais diferença estatística entre os dois medicamentos (RR = 1,45 [0,98; 2,13],  $p = 0,06$ ).

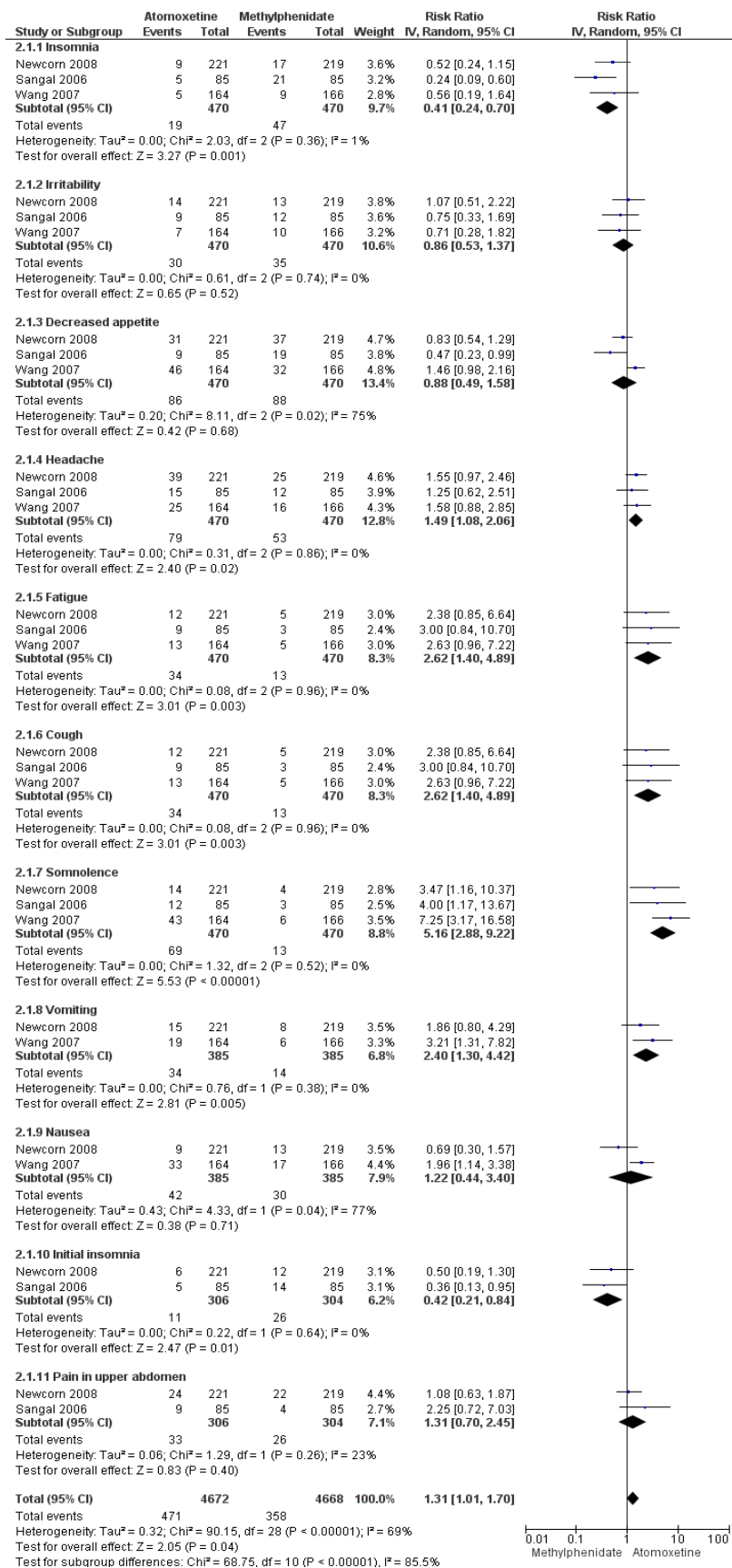


FIGURA 6: Comparação de segurança entre metilfenidato e atomoxetina

A comparação entre os três estudos demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos irritabilidade e dor abdominal superior. Também não houve diferença estatística para diminuição do apetite (RR = 0,88 [0,49; 1,58]), porém a heterogeneidade foi alta ( $I^2 = 75\%$ ). Com a retirada do estudo de Wang *et al.* (2007) a heterogeneidade passa a ser moderada ( $I^2 = 40\%$ ), sem alteração no resultado final. A diferença pode estar relacionada a dose média utilizada de metilfenidato, consideravelmente menor do que a dose utilizada nos estudos de Sangal *et al.* (2006) e Newcorn *et al.* (2008). O evento adverso náusea foi relatado somente por Newcorn *et al.* (2008) e Wang *et al.* (2007) também não demonstrando diferença significativa (RR = 1,22 [0,44; 3,40], com alta heterogeneidade  $I^2 = 77\%$ ) não sendo possível realizar análises de sensibilidade somente com dois estudos.

Eventos adversos como rinorréia, congestão nasal, distúrbios do sono, perda de peso, anorexia, tontura também foram relatados isoladamente pelos autores. Os autores reportaram eventos adversos que ocorreram com frequência  $\geq 5\%$  (Newcorn *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2007) ou em pelo menos 10% da população estudada (Sangal *et al.*, 2006).

Um paciente do grupo metilfenidato abandonou o estudo por evento adverso não especificado no estudo de Sangal *et al.* (2006). Na pesquisa de Wang *et al.* (2007), 11% (18) pacientes do grupo atomoxetina e 3,6% (seis) do grupo metilfenidato abandonaram o ECRdc por eventos adversos como convulsões (grave, para atomoxetina), náusea, diminuição de apetite e anorexia para ambos os fármacos e outros. No estudo de Newcorn *et al.* (2008), 2,7% (dois) pacientes do grupo placebo, 2,3% (cinco) do grupo metilfenidato e 2,2% (cinco) do grupo atomoxetina abandonaram o ECRdc em função de eventos adversos não detalhados pelos autores.

Os estudos foram classificados pela análise dos autores como sendo de boa qualidade metodológica e moderado a alto risco de viés. Newcorn *et al.* (2008) e Sangal *et al.* (2006) declaram haver conflitos de interesse e financiamento pela indústria farmacêutica, dados considerados “não claros” para Wang *et al.* (2007).

### 5.1.5 Comparação entre metilfenidato e sais mistos de anfetamina

Esta comparação direta foi conduzida em quatro estudos: Pliszka et al., 2000, Stein et al., 2011 (estudo *cross-over* sem período de *wash-out*), Pelham et al., 1999a (estudo *cross-over* com cinco dias de *wash-out*) e Pelham et al., 1999b (estudo *cross-over* com três dias de *wash-out*). O estudo conduzido por Santisteban et al., 2014 não teve os resultados incluídos nesta meta-análise já que seu principal objetivo não foi avaliar eficácia e segurança, mas o impacto de diferentes doses destes medicamentos na duração do sono por meio de actigrafia.

A meta-análise dos eventos adversos foi realizada com o resultado obtido para as doses máximas utilizadas em cada estudo, ver figura 7. Pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre MPH and MAS em relação aos os eventos adversos avaliados (tiques, diminuição de apetite, dor de cabeça, dor de estômago, conduta auto-lesiva “*picking*”, choroso/emotivo, tristeza e movimento involuntário da língua). Utilizou-se como método de análise o inverso da variância devido aos estudos *cross-over*. Considerando que para alguns eventos adversos a frequência é baixa ou nula foi também utilizado o método de Peto e nesta análise os MAS causam mais tristeza (RR = 5.13 [1.19, 22.10],  $I^2 = 0\%$ ) e tics (RR = 5.26 [1.36, 20.42],  $I^2 = 0\%$ ) do que MPH.

Alguns eventos adversos foram relatados isoladamente nos estudos e não puderam ser incluídos na análise estatística. No estudo de Stein *et al.* (2011) foram relatados para ambos os medicamentos insônia, euforia, falar pouco e desinteresse para com o outro. Para MAS, olhar fixo, tristeza, sonolência e para o MPH, pesadelos. Já relatos de comportamento do tipo selvagem e cansaço foram relatados para ambos os fármacos no estudo de Pliszka *et al.* (2000).

Foram relatadas, somente no estudo de Pliszka *et al.* (2000) três desistências por evento adverso, duas no grupo MAS (dor abdominal e tic motor emergencial) e uma no grupo MPH. Os estudos foram classificados pela análise dos autores como sendo de boa qualidade metodológica e de incerto a alto risco de viés.

Não foi possível relizar meta-análise de comparação de eficácia, pois os ECR a mediram utilizando escalas psicométricas diferentes, além disso os resultados são

apresentados tanto como redução dos sintomas, medido por diferença de média a partir do baseline, quanto por comparação em porcentagem.

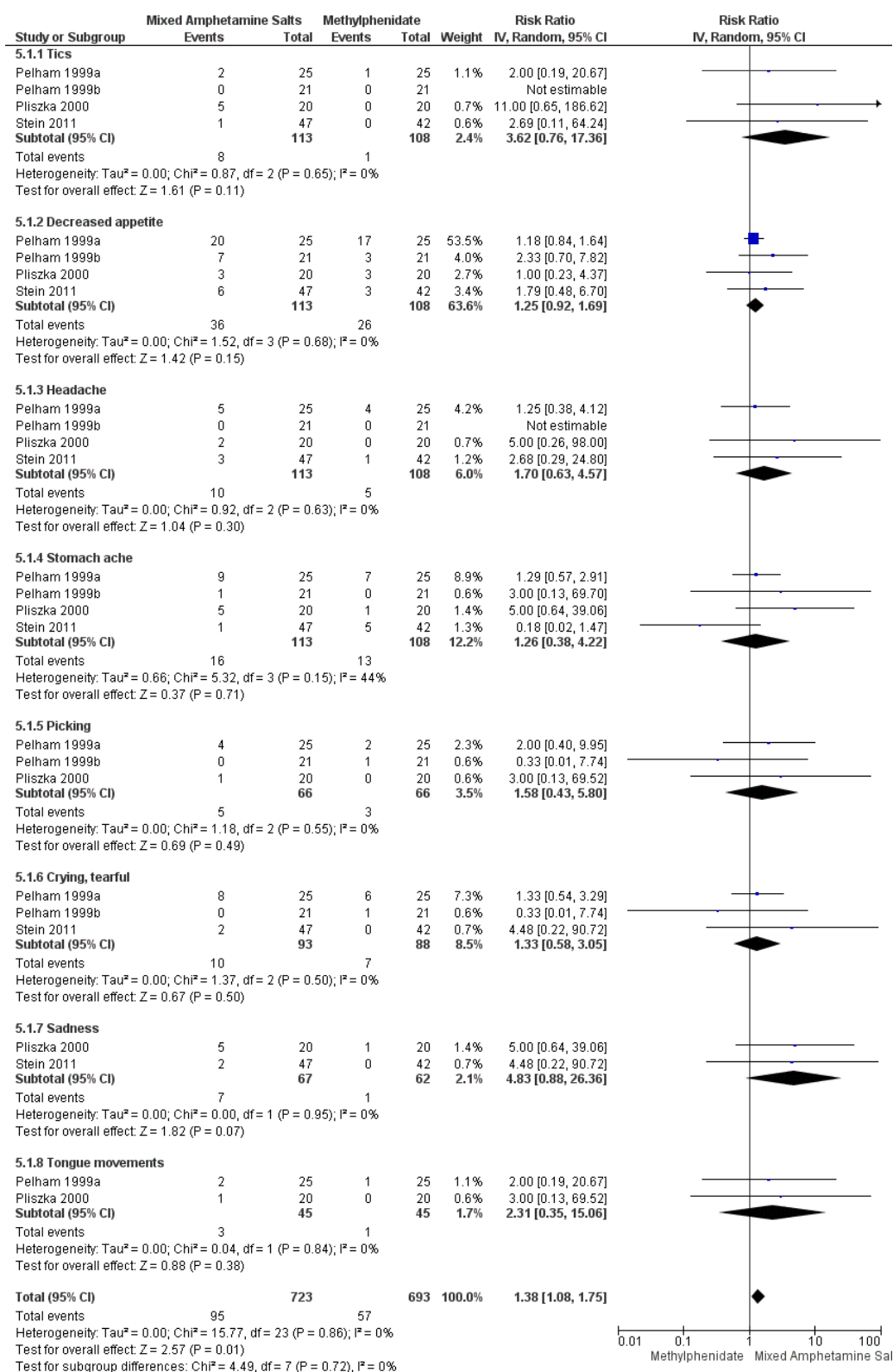


FIGURA 7: Comparação da segurança entre metilfenidato e sais mistos de anfetamina

### 5.1.6 Comparação entre metilfenidato e dextroanfetamina

Estes medicamentos foram comparados em cinco ECRdc. Os estudos de Weiss et al., 1971 e Arnold et al., 1978 não foram incluídos nas meta-análises porque os dados foram expressos somente na forma de gráfico. Os três estudos restantes são Efron et al., (1997 a/b), Elia et al., (1993) e Pelham et al., (1990a). Todos os estudos são *cross-over* e somente no estudo de Efron et al., (1997 a/b) há um período de *wash-out* de 24 horas.

É necessário considerar que foi utilizada dose de 0,30 mg/kg ao dia de MPH (equivalente a dose inicial recomendada para tratamento) em Efron *et al.*, 1997 a/b e, no estudo de Pelham *et al.* (1990a) foram selecionados para esta a meta-análise os resultados dos braços da dose de 20 mg liberação controlada ao dia para MPH e de 10 mg liberação controlada ao dia para DEX.

Problemas com o sono, diminuição de apetite, tiques, tendência ao choro, irritabilidade e sonolência são eventos adversos que ocorrem para ambos os medicamentos sem diferença estatística significativa e com baixa heterogeneidade conforme figura 8.

Os eventos tristeza e dor de cabeça também ocorrem para ambos os medicamentos, porém a heterogeneidade foi considerada moderada ( $I^2=44\%$ ) e alta ( $I^2=54\%$ ), respectivamente, provavelmente em função da diferença de dose utilizada nos estudos.

Houveram duas desistências no grupo metilfenidato (agressividade/choro e dor de cabeça) e duas no grupo dextroanfetamina (agitação/agressividade) somente relatados no estudo de Efron *et al.* (1997 a/b).

Além dos eventos adversos avaliados os autores citam que ocorreram comportamento excessivamente meticuloso para ambos os medicamentos Elia *et al.* (1993). Para Pelham *et al.* (1990a) foram notados lentidão, falta de alerta, contrações musculares, roer as unhas e náusea com ambos os medicamentos.



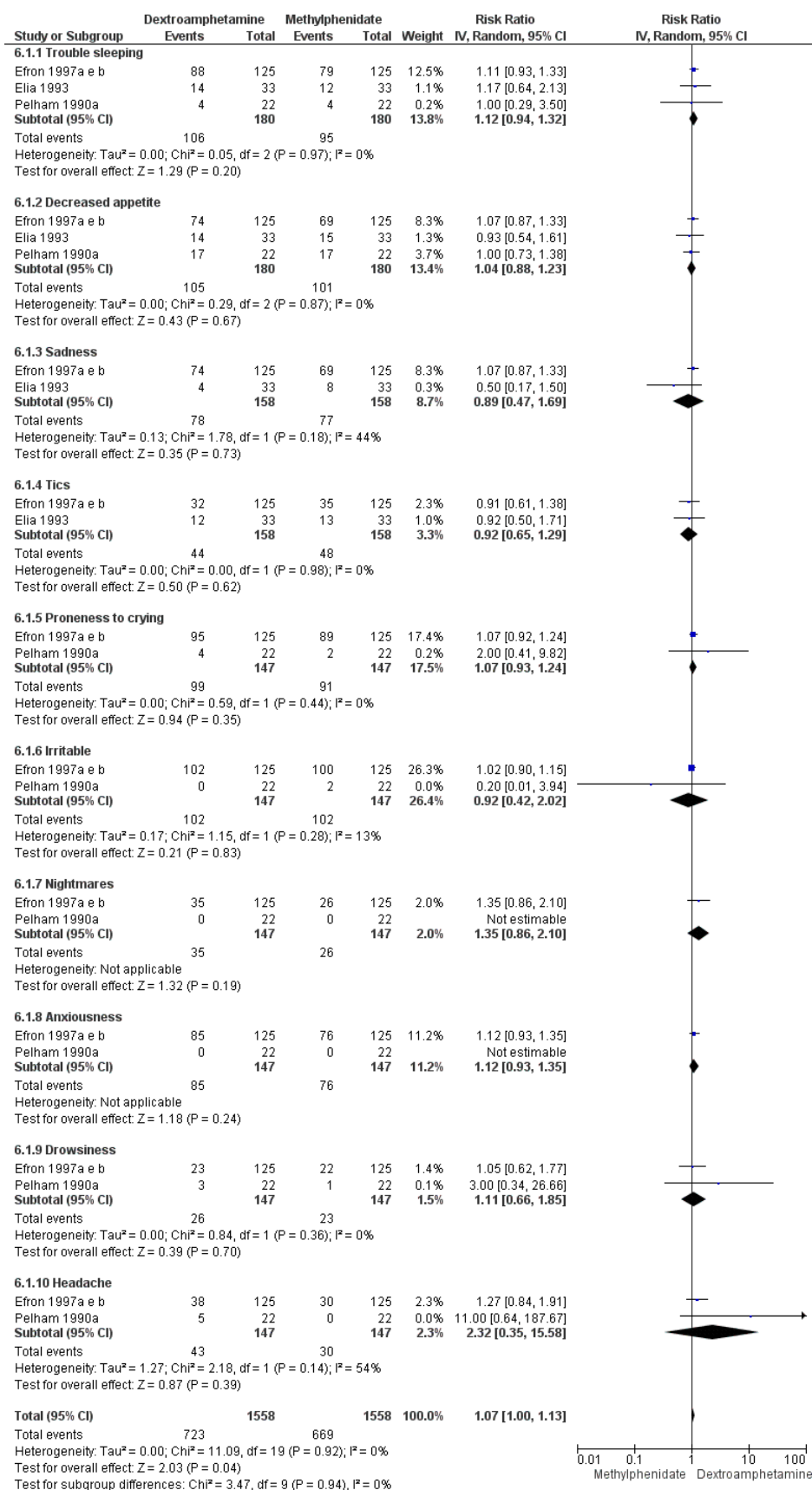


FIGURA 8: Comparação de segurança entre metilfenidato e dextroanfetamina

Com metilfenidato fraqueza, dor muscular e boca seca e com dextroanfetamina ocorreu conduta auto-lesiva “*picking*”, urinar na cama, movimentos repetitivos com a língua, depressão, isolamento social e vômito. Para Efron *et al.* (1997 a/b) a severidade dos eventos adversos relatados pelos observadores foi maior na medida basal do que no braço metilfenidato.

Os estudos foram classificados pela análise dos autores como sendo de moderado risco de viés e moderada a boa qualidade metodológica. Em relação à eficácia um total de 11 testes psicométricos diferentes foram utilizados nos três ECRdc, sendo dois coincidentes dentre estes. O teste “*Continuous Performance Test*” (CPT), de versões diferentes, foi realizado por dois grupos de autores, porém não foi possível realizar a meta-análise porque Pelham *et al.* (1990a) apresentou os resultados finais como porcentagem de erros e Elia *et al.* (1993) como diferença de escore (média e desvio padrão) em relação ao braço placebo. Em relação a avaliação “*Omission erros*” não houve diferença significativa entre os medicamentos (Elia *et al.*, 1993; Pelham *et al.*, 1990a) e para “*Comission erros*” houve decréscimo significativo com o MPH na avaliação de Elia *et al.* (1993) e para Pelham *et al.* (1990a) não houve diferença significativa entre os medicamentos.

### **5.1.7 Comparação entre metilfenidato e bupropiona**

Essa comparação foi realizada utilizando-se dois ECR, Barrickmann *et al.*, (1995), estudo *cross-over* com duas semanas de *wash-out*, e Jafarinia *et al.*, (2012). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos para nenhum dos eventos adversos relatados pelos autores, como pode ser observado na figura 9. Não foram relatadas desistências dos estudos por evento adverso.

Lentidão, anorexia, fadiga, tremor foram relatados por Barrickmann *et al.*, (1995) para bupropiona; tristeza, irritabilidade, desconforto gastrointestinal para metilfenidato e sonolência e náusea para ambos. No estudo de Jafarinia *et al.*, (2012) ocorreram agitação, boca seca, taquicardia, diminuição do apetite, dor abdominal, vômito, nervosismo para ambos os medicamentos.

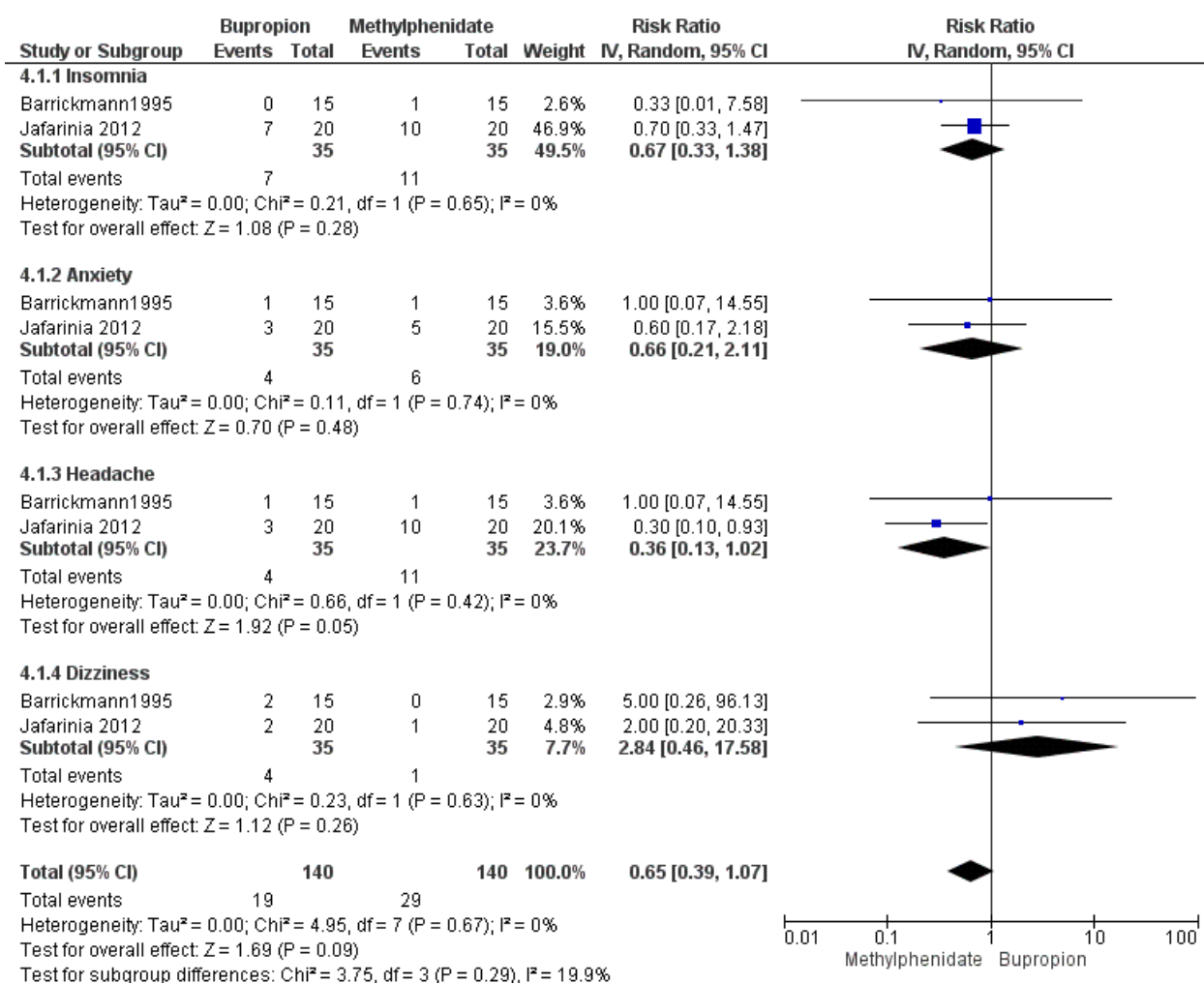


FIGURA 9: Comparação da segurança entre metilfenidato e bupropiona

A eficácia foi medida utilizando diferentes escalas psicométricas entre os estudos. As possíveis comparações de eficácia utilizando somente ECRdc HTH entre metilfenidato e bupropiona foram conduzidas por Maneton et al., (2015) utilizando diferenças médias padronizadas entre Iowa–Conner Abbreviated Parent and Teacher Questionnaire and ADHD Rating Scale IV score for parents and teachers por meta-análise e foi demonstrado não haver diferença significativa entre os grupos BUP e MPH, SMD de  $-0,41 [-0,92; 0,11]$ ,  $I^2 = 10\%$ , 95% CI e  $-0,10 [-0,57; 0,38]$ ,  $I^2=0\%$ , 95% CI, respectivamente.

### 5.1.8 Comparação entre metilfenidato e selegilina

Nesta comparação foram utilizados dois ECRdc, Akhondzadeh et al. (2003) e Mohammadi *et al.* (2004a), que foram classificados pela análise dos autores como de moderada qualidade metodológica e risco de viés baixo a moderado. Dentre os eventos adversos, os pacientes que utilizaram o MPH apresentaram mais dor de cabeça. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos para os eventos adversos dor abdominal, náusea e distúrbio do sono, ver figura 10.

Ansiedade, alterações do apetite para mais ou menos, instabilidade emocional, sonolência, perda de peso e irritabilidade foram outros eventos adversos relatados isoladamente. Ainda, um paciente do grupo metilfenidato saiu do estudo devido a evento adverso não especificado (MOHAMMADI, 2004a) e no estudo de Akhondzadeh *et al.* (2003) um paciente do grupo selegilina e três do grupo metilfenidato também saíram sem motivos esclarecidos.

Os testes de eficácia utilizados nos estudos foram os mesmos, the Teacher and Parent Attention Deficit Hyperactivity Scale (ADHS) (DuPAUL *et al.*, 1991), porém não foi possível realizar meta-análise por falta de acesso aos dados numéricos do estudo de Akhondzadeh et al., (2003).

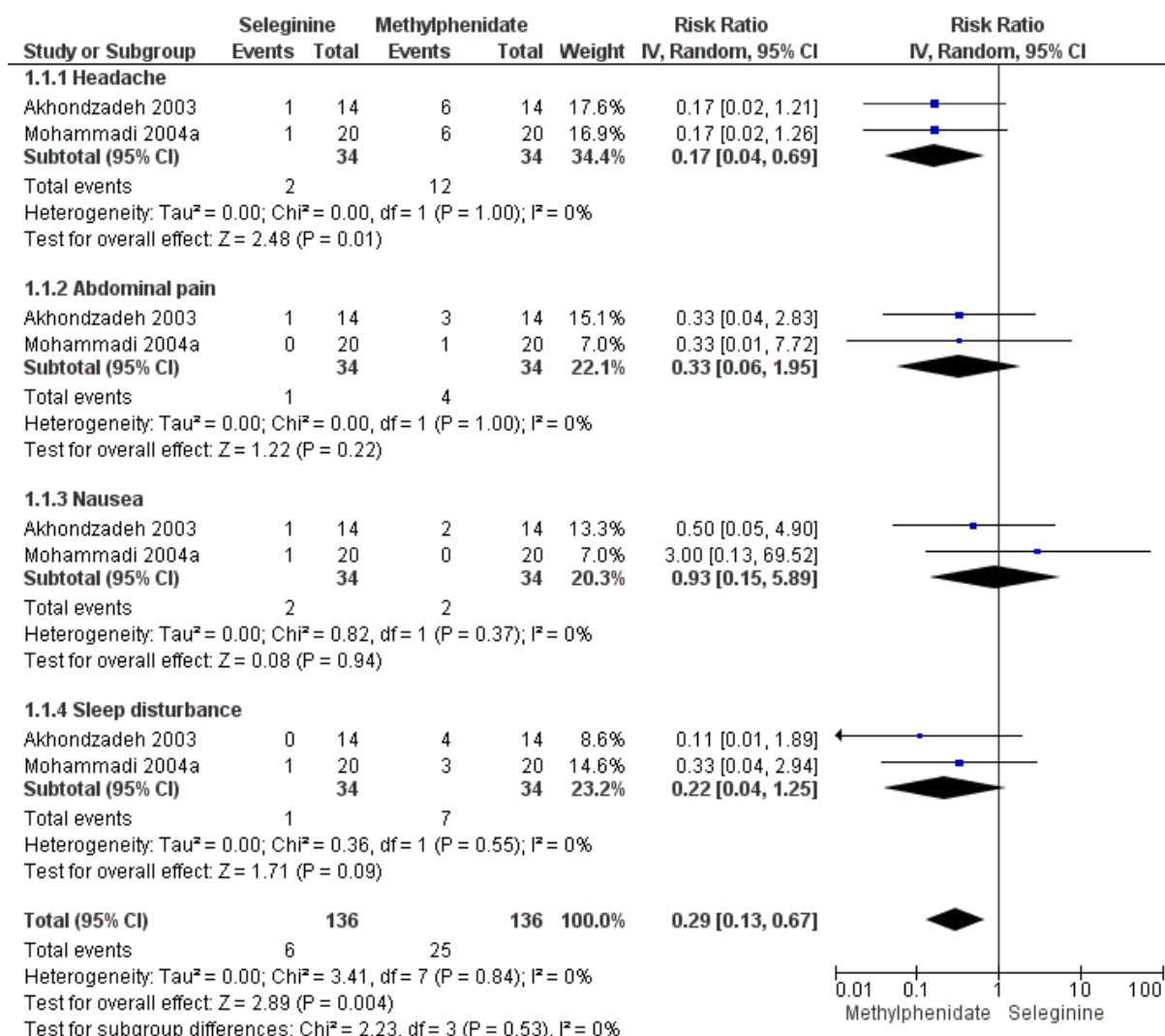


FIGURA 10: Comparação da segurança entre metilfenidato e selegilina

### 5.1.9 Comparação entre metilfenidato e bupiriona

Essa comparação foi realizada utilizando-se dois ECRdc, Davari-Ashtiani *et al.* (2010) e Mohammadi *et al.* (2012) que foram classificados pela análise dos autores como sendo de baixo risco de viés e moderada a boa qualidade metodológica.

Conforme demonstrado na figura 11, os pacientes utilizando metilfenidato apresentaram mais insônia (RR = 0,09 [0,02; 0,45],  $p = 0,003$  e  $I^2 = 0\%$ ) e diminuição do apetite (RR = 0,14 [0,03; 0,63],  $p = 0,01$  e  $I^2 = 0\%$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos para o evento adverso tontura. Em relação ao desenvolvimento de tiques não houve diferença entre os

medicamentos, porém, a heterogeneidade foi considerada alta ( $I^2 = 54\%$ ). Como são somente dois estudos em análise não foi possível a realização de análises de sensibilidade ou de subgrupos.

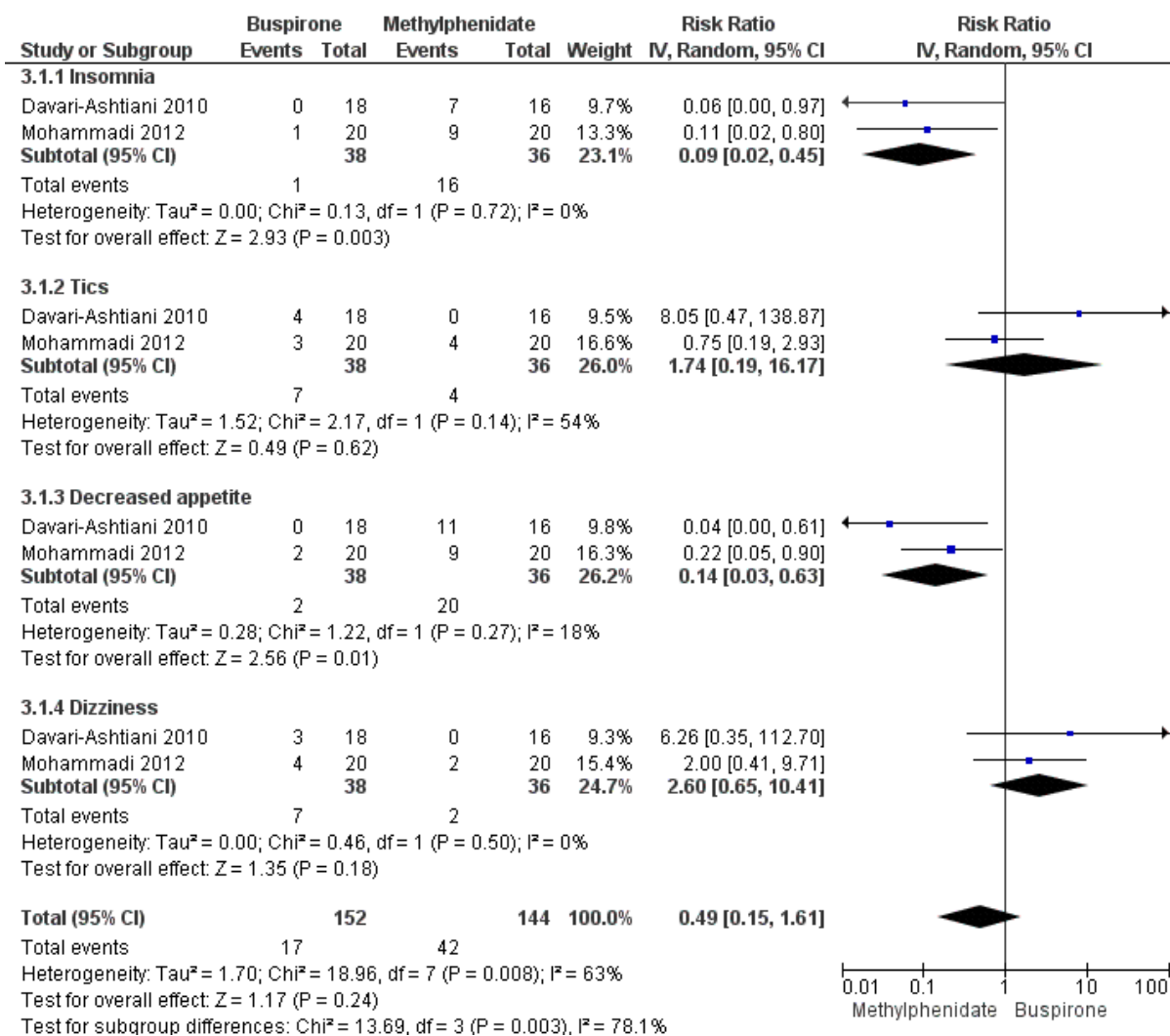


FIGURA 11: Comparação da segurança entre metilfenidato e buspirona

Boca seca, dor de cabeça, dor abdominal e vômito foram outros eventos adversos relatados por Mohammadi et al. (2012) para ambos os medicamentos. Um paciente do grupo buspirona deixou o estudo por ida para serviço de emergência por desenvolvimento de tic motor (Davari-Ashtiani *et al.* 2010).

A avaliação da eficácia foi realizada pela “Teacher and Parent ADHD rating scales” de versões diferentes. Não foi possível realizar a meta-análise para este

desfecho em função da apresentação dos dados do estudo de Davari-Ashtiani *et al.* (2010), os quais foram disponibilizados somente em gráficos e com resultados finais dos testes estatísticos. Os autores relataram resultados diferentes de eficácia.

Para Davari-Ashtiani *et al.* (2010), não houve diferença entre medicamentos na subescala ao avaliar a desatenção pelos pais. Já na subescala para avaliação de desatenção pelos professores a bupirona teve melhor resultado. Para Mohammadi *et al.* (2012) o metilfenidato demonstrou eficácia superior em todas as subescalas, mas maior ocorrência de eventos adversos.

De modo geral, podemos considerar como principais resultados desta etapa:

- MPH demonstrou maior eficácia do que ATX
- MPH causou mais eventos de insônia do que ATX
- ATX gerou mais fadiga, tosse, sonolência, vômito e dor de cabeça do que MPH
- Não houve diferença entre MPH e ATX para irritabilidade e dor abdominal
- Não houve diferença na ocorrência de eventos adversos relatados nos estudos na comparação de MPH com MAS, DEX e BSP
- Não é possível comparar eficácia do MPH com MAS, DEX, SLG e BSP
- MPH causa mais dor de cabeça que SLG, mas não houve diferença para dor abdominal, náusea e distúrbio do sono
- MPH causa mais insônia e diminuição do apetite do que BSP

#### **5.1.10 Resultados de estudos não incluídos nas meta-análises**

Vários ECRdc não tiveram os resultados incluídos nas meta-análises em virtude de não compreenderem desfechos comuns que permitissem uma comparação. No entanto, julgou-se pertinente comentar algumas características de ECRdc publicados nos últimos anos e com população de estudo acima de 100 indivíduos.

- Lisdexanfetamina e atomoxetina

Em comparação realizada por Dittmann *et al.* (2013), que contou com 267 participantes durante 9 semanas sem braço placebo, cuja dose utilizada de lisdexanfetamina foi entre 30-70 mg/dia e atomoxetina entre 1,2 mg/kg/dia a 100 mg/dia. Verificaram que ambos levaram à melhora dos sintomas e de comportamentos associados ao TDAH de crianças e adolescentes que haviam experimentado resposta prévia inadequada com a terapia com metilfenidato.

Entretanto, a eficácia da lisdexanfetamina foi significativamente maior e mais rápida do que a da atomoxetina utilizando as escalas “*Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)*” e a mudança de dados basais na “*ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV)*” e “*CGI-Severity scores*”. Os autores abordam a possibilidade, apesar de ainda não haver certeza, de que a exposição prévia a tratamento com psicoestimulantes possa ter prejudicado os resultados para o grupo atomoxetina.

Em relação à segurança, 71,9% do pacientes recebendo lisdexanfetamina e 70,9% dos que receberam atomoxetina apresentaram algum evento adverso considerado leve a moderado. Ao fim do estudo ambos os medicamentos foram associados a aumento na pressão sistólica e diastólica, aumento na taxa de pulso e perda de peso, sem desistências do estudo devido a estes eventos adversos. Diminuição do apetite, escoriações, agitação, indiferença, náusea, irritabilidade, tic e sonolência foram os eventos adversos que levaram a desistência do ECRdc para lisdexanfetamina. Para atomoxetina foram irritabilidade, dor de cabeça, desconforto epigástrico, náusea, fadiga, influenza, sonolência, sedação e dor abdominal superior. O ECRdc foi avaliado como de boa qualidade metodológica e baixo risco de viés, porém com financiamento de indústria farmacêutica.

- Lisdexanfetamina e metilfenidato

A comparação realizada por Coghill *et al.* (2013/2014) contando com 196 participantes (336 randomizados) durante 7 semanas, com braço placebo, utilizando como comparador o *osmotic-release oral system methylphenidate (OROS – MPH)*.



Não foram realizadas comparações de eficácia e segurança neste ECRdc porque o estudo não foi desenhado para prover comparação direta (HTH) entre a lisdexanfetamina e metilfenidato OROS. Porém, os resultados observados para o braço referência com metilfenidato OROS suportaram a sensibilidade e a validade da amostra e sua execução. Ambos demonstraram eficácia superior e estatisticamente significativa em comparação ao placebo para as medidas de eficácia “*investigator-rated ADHD-RS-IV*” e “*Clinical Global Impressions-Improvement*” (CGI-I).

Eventos adversos ocorreram para 72,1% dos pacientes do grupo LDX, 57,3% do grupo placebo e 64,9% do grupo OROS-MPH. Anorexia, diminuição de peso e de apetite, náusea e insônia foram mais comuns nos pacientes tratados com Lisdexanfetamina, enquanto que dor de cabeça foi mais reportada no grupo tratado com metilfenidato OROS. Houve descontinuação do estudo no grupo LDX por anorexia, vômito, diminuição de apetite, diminuição no peso, taquicardia, angina pectoris e insônia. Desistências no grupo metilfenidato OROS foram devidas à irritabilidade, insônia e diminuição de apetite. Ambos os medicamentos foram associados com aumento modesto de frequência cardíaca, taxa de pulso, pressão arterial sistólica e diastólica e diminuição do peso médio do baseline para o endpoint. O ECRdc foi avaliado como de boa qualidade metodológica e baixo risco de viés, porém com financiamento de indústria farmacêutica.

- Metilfenidato e clonidina

Esta comparação foi conduzida por Daviss et al. (2008) e Palumbo et al. (2008) em um ECRdc comparado a placebo com duração de 16 semanas. Neste, 122 crianças (7 a 12 anos) foram randomizadas para receber clonidina ( $0.24 \pm 0.11$  mg/dia), metilfenidato ( $30,2 \pm 18,9$  mg/dia), clonidina em combinação com metilfenidato ( $0,23 \pm 0,13$  mg/dia e  $25,4 \pm 18,2$  mg/dia, respectivamente), ou placebo. A eficácia medida pelo instrumento “*Conners Teachers Abbreviated Symptom Questionnaire*” demonstrou que a clonidina sozinha não melhorou os sintomas do TDAH e que houve melhora nos pacientes tratados com metilfenidato.

Já no instrumento “*Conners Abbreviated Symptom Questionnaire for Parents*” e no “*Children’s Global Assessment Scale*” os pacientes tratados com clonidina tiveram grande melhora nos sintomas do TDAH, mas também uma taxa maior de sedação comparado com os pacientes não tratados com clonidina. Os principais eventos adversos relatados para todos os grupos foram insônia, sonolência, nervosismo, depressão, apatia, dispepsia, dor de cabeça e fadiga. Bradicardia, nervosismo e sonolência foram significativamente maiores nos pacientes tratados com clonidina.

Os autores, apesar das limitações apontadas no ECRdc sugerem que a clonidina usada sozinha ou em combinação com metilfenidato é segura e bem tolerada em crianças com TDAH sem problemas cardiovasculares prévios, história familiar de problemas cardiovasculares ou algumas comorbidades mentais.

Os autores concluem que o metilfenidato tem a melhor combinação de eficácia e tolerabilidade para o tratamento do TDAH. A clonidina foi bem tolerada apesar da frequência de sedação e pode oferecer algum benefício de tratamento. O ECRdc foi avaliado como de boa qualidade metodológica e baixo risco de viés, porém com financiamento de indústria farmacêutica.

- Sais mistos de anfetamina e atomoxetina

A comparação realizada por Wigal et al. (2005) entre ATX (0.5 mg/kg/dia – 1.4 mg/kg/dia), MAS (10 – 30 mg/dia) e placebo contou 215 pacientes e teve duração de 3 semanas. Demonstraram eventos adversos leves a moderados e em quantidade equivalente entre os dois grupos. Diminuição do apetite, dor abdominal superior e dor de cabeça ocorreram com ambos os medicamentos. Insônia e anorexia foram mais comuns com MAS. Sonolência e vômitos mais comuns para atomoxetina. Em relação à eficácia MAS foi clinicamente superior de forma estatisticamente significativa para todos os testes realizados. O ECRdc foi avaliado como de boa qualidade metodológica e baixo risco de viés, porém, com financiameto de indústria farmacêutica.

## 5.2 RESULTADOS DA SEGUNDA ETAPA

### 5.2.1 Dados de prescrição e dispensação no sistema público via demanda judicial

No período avaliado o Estado do Paraná foi demandado judicialmente por 19% (76) dos municípios a disponibilizar pelo menos 26 diferentes medicamentos para tratamento do TDAH, conforme tabela 4:

TABELA 4: Medicamentos solicitados por demanda judicial para o tratamento do TDAH no Paraná

	mg	FORMA FARMACÊUTICA	mg LA	mg/mL	mg LC	FABRICANTES							
Metilfenidato	10	-	10	-	-	Novartis							
			20										
			30										
			40										
Metilfenidato	18 36 54	-	-	-	-	Janssen-Cilag							
							Aripiprazol	10 15	-	-	-	Diversas	
							Carbamazepina	200 400	-	-	-	Diversas	
Imipramina	25	-	-	-	-	Diversas							
Lisdexanfetamina	30 50 70	-	-	-	-	Diversas							
							Olanzapina	5 10* 10**	Orodispersível* Revestido**	-	-	-	Shire
							Quetiapina	100	-	-	-	-	Diversas
Risperidona	1 2	-	-	1		Diversas							
							Sertralina	25 50 100	-	-	-	-	Diversas

LEGENDA: LC = liberação controlada. LA = *long action*.

Fonte: A autora (2016).

As análises descritivas a seguir referem-se aos medicamentos que têm mais de dez pacientes cadastrados no SISMEDEX, conforme exposto na tabela 5:

TABELA 5: Medicamentos com mais de 10 pacientes cadastrados na demanda judicial para o tratamento do TDAH

	mg	mg LA	FABRICANTES
	10		
Metilfenidato	36	-	Novartis
	54		
		20	
Metilfenidato	-	30	Janssen-Cilag
		40	
Aripiprazol	10	-	Diversas
Lisdexanfetamina	50	-	Shire
	30		
	70		

LEGENDA: LA = *long action*.

FONTE: A autora (2016).

O medicamento aripiprazol é fornecido via judicial como opção terapêutica para várias patologias, entretanto, fizeram parte destas análises somente os casos com diagnóstico de TDAH.

Um total de 500 pacientes com diagnóstico isolado ou combinado de TDAH faziam parte do banco SISMEDEX na data da coleta de dados, sendo que 97,8% (489) deles estão contemplados nos medicamentos selecionados para as análises (medicamentos da tabela 5).

No período da coleta de dados, dezembro de 2014, O SISMEDEX apontava o metilfenidato de 10mg como o segundo medicamento mais demandado judicialmente no Paraná, logo depois do brometo de tiotrópio.

O TDAH como diagnóstico isolado foi descrito para 93,7%(458) dos pacientes, seguido de outros transtornos mentais ou de aprendizagem sem TDAH para 3,3% (16) e TDAH com comorbidades para 1,8% (nove) dos pacientes.

O principal medicamento usado para tratamento do TDAH foi o metilfenidato de 10mg (67,9%), assim como no TDAH com comorbidade (55,6%), conforme tabela 6. Outras opções terapêuticas mais frequentes foram metilfenidato nas concentrações de 20mg, 36mg e 54mg apresentando cada um deles frequência de 4,8% entre os medicamentos usados para o tratamento de TDAH. Outros transtornos mentais ou de aprendizagem sem diagnóstico de TDAH também apresentaram como opção terapêutica mais frequente o metilfenidato de 10mg (31,3%), seguido pelo metilfenidato de 40mg (18,8%) – (tabela 6).

TABELA 6: Relação entre a patologia e o medicamento utilizado, conforme cadastro no SISMEDEX para os casos de demanda judicial no estado do PR

Medicamento (mg)	DIAGNÓSTICO				
	TDAH	TDAH + comorbidade	Outras patologias	Outros transtornos mentais/aprendizagem ou desenvolvimento sem TDAH	Não descrito
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Metilfenidato 10	311 (67,9)	5 (55,6)	2 (50)	5 (31,3)	1 (50)
Metilfenidato 20 LA	22 (4,8)	0	0	0	1 (50)
Metilfenidato 30 LA	15 (3,3)	0	2 (50)	1 (6,3)	0
Metilfenidato 40 LA	12 (2,6)	1 (11,1)	0	3 (18,8)	0
Metilfenidato 36	22 (4,8)	1 (11,1)	0	2 (12,5)	0
Metilfenidato 54	22 (4,8)	1 (11,1)	0	2 (12,5)	0
Aripiprazol 10	10 (2,2)	1 (11,1)	0	0	0
Lisdexanfetamina 30	11 (2,4)	0	0	2 (2,5%)	0
Lisdexanfetamina 50	17 (3,7)	0	0	0	0
Lisdexanfetamina 70	16 (3,5)	0	0	1 (6,3)	0
<b>Total = 489</b>	<b>458</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>2</b>

LEGENDA: LA = *long action*.

FONTE: A autora (2016).

Em relação aos 489 pacientes, 84,3% (412) são do sexo masculino, a mediana de idade foi de 12,7 anos. Verificou-se que 90,6% dos pacientes tinham até 18 anos de idade e 0,4% tinham menos de seis anos de idade.

O tempo médio de cadastro no sistema foi de 2,2 anos ( $\pm 1,5$ ; 3,5 dias – 7 anos), sendo que 61,6% dos pacientes estava cadastrado há menos de 2 anos.

As prescrições são oriundas de 76 médicos e contemplam 73,4% (367) do total (dados omissos no restante dos casos). Um dos médicos foi responsável por prescrever para 21,4% (107) do total dos pacientes, fato ocorrido na Macrorregional de Saúde Noroeste que compreende os municípios sede de RS de Campo Mourão, Maringá e Paranavaí.

A figura 12 representa as especialidades médicas que mais prescreveram. As mais frequentes foram a Neurologia Pediátrica para 43% (215), seguido de “dados omissos” para 26% (133) dos casos, Psiquiatria para 8,6% (43) e Pediatria para 7,0% (35) dos casos. Vale apontar que houve prescrição de um profissional médico com especialidade em Clínica médica/ Medicina do Trabalho (0,2%), um Infectologista (0,2%) e um Ginecologista e Obstetra (0,2%).

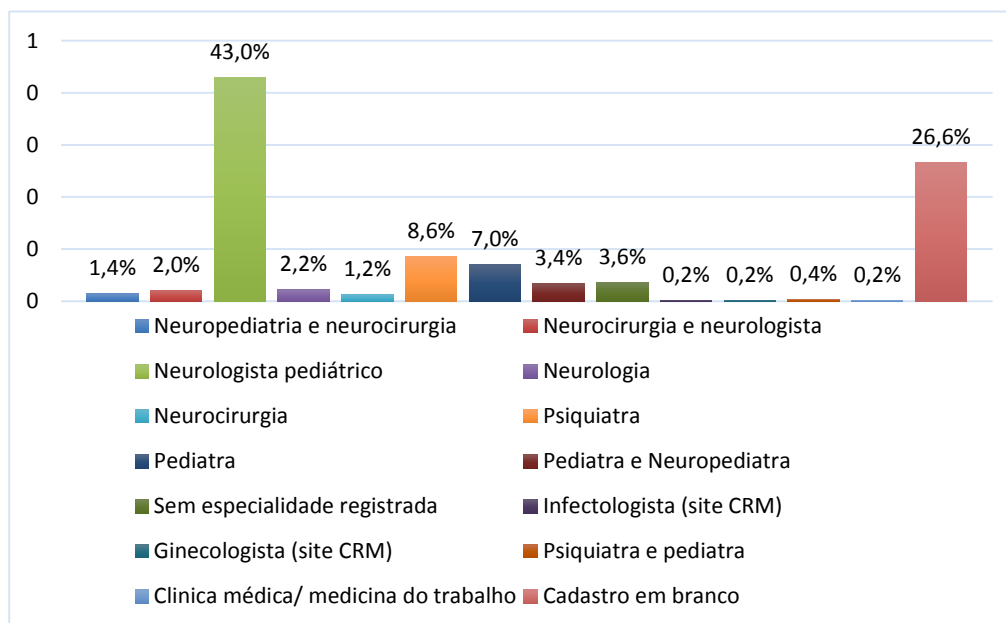


FIGURA 12: Distribuição das prescrições por especialidade médica  
 FONTE: A autora (2016).

O tipo de ação mais frequente foi a ação civil pública que atendeu 82,4% (403) dos pacientes, seguida de outros tipos de ação (ordinárias, de fornecimento de medicamentos, de obrigação de fazer e outras) para 12,3% (60) e mandado de segurança em 5,3% (26) dos casos.

Conforme exposto na tabela 7, a DJ de medicamentos para o tratamento do TDAH no Paraná é prioritária por meio de ação civil pública para o metilfenidato na apresentação de 10 mg, contabilizando 75,7% (305) dos casos.

Já para os casos de mandado de segurança, os principais medicamentos solicitados foram o metilfenidato nas concentrações de 36mg (19,2%), 10 e 40mg (15,4%) cada. Outros tipos de ações judiciais foram mais frequentes para os medicamentos metilfenidato de 10 mg (25,0%), lisdexanfetamina de 50mg (15,0%), metilfenidato de 30mg (15,0%) e de 20mg (11,7%).

Paranavaí com 41,4% (197) e Alto Paraná com 20,2% (96) solicitantes são os municípios que concentram a DJ de medicamentos para o tratamento do TDAH no Paraná, como já exposto, metilfenidato de 10 mg por meio de ação civil pública. Os municípios distam 18 quilômetros entre si.

TABELA 7: Relação entre o tipo de ação judicial e os medicamentos utilizados para o tratamento de TDAH conforme registro no SISMEDEX

Medicamento	Tipo de Ação		
	Ação civil publica	Mandado de segurança	Outras ações
	n (%)	n (%)	n (%)
Metilfenidato 10 mg	305 (75,7)	4 (15,4)	15 (25)
Metilfenidato 20 mg LA	14 (3,5)	2 (7,7)	7 (11,7)
Metilfenidato 30 mg LA	7 (1,1)	2 (7,7)	9 (15)
Metilfenidato 40 mg LA	10 (2,5)	4 (15,4)	2 (3,3)
Metilfenidato 36 mg	16 (4)	5 (19,2)	4 (6,7)
Metilfenidato 54 mg	20 (5)	2 (7,7)	3 (5)
Aripiprazol 10 mg	8 (2)	1 (3,8)	2 (3,3)
Lisdexanfetamina 30 mg	7 (1,7)	3 (11,5)	3 (5)
Lisdexanfetamina 50 mg	8 (2)	0	9 (15)
Lisdexanfetamina 70 mg	8 (2)	3 (11,5)	6 (10)
<b>Total = 489</b>	<b>403</b>	<b>26</b>	<b>60</b>

FONTE: A autora (2016).

A população estimada de Paranavaí é de 86.773 habitantes e de Alto Paraná 14.518 habitantes. Juntos representam 0,9% da população do estado do Paraná, conforme dados da população estimada para 2014 pelo último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015).

Constam como ativos no cadastro 96,6% (460) pacientes. O medicamento é utilizado em monoterapia em 55,8% dos pacientes, seguindo de “cadastro em branco/erro” para 37,0%. A posologia mais frequente foi de um comprimido ao dia para 39,1% pacientes seguido de 37,0% de “cadastro em branco/erro”.

A quantidade mais frequente foi de 30 comprimidos para 57,7% (282) e 60 comprimidos para 15,5% (76) dos pacientes chegando a 180 comprimidos/mês para um caso (0,2%). A duração do tratamento demandado judicialmente foi “uso contínuo” para 76,1% (372) seguido de “uso conforme prescrição ou relatório médico” para 16,8% (82) dos casos.

### 5.2.2 Dados da dispensação em farmácias de propriedade privada

Os dados disponibilizados pelo Ofício n. 023 de 10 de outubro de 2015 – GGMON/ANVISA foram a quantidade de farmácias e drogarias de propriedade

privada transmitindo relatórios ao SNGPC por ano e a quantidade de UFD de metilfenidato dispensadas no mesmo ano.

Os números estão dispostos na tabela 8, onde encontra-se também a relação entre UFD dispensadas, o número de estabelecimentos e o aumento do consumo proporcional ao ano de 2009, expresso em porcentagem.

TABELA 8: Dados de consumo de metilfenidato em farmácias de propriedade privada do Paraná conforme o SNGPC/ANVISA

<b>ANO</b>	<b>Quantidade de Farmácias (n)</b>	<b>UFD - Metilfenidato (n)</b>	<b>Relação UFD / Farmácias</b>	<b>Aumento do consumo em relação a 2009 (%)</b>
2009	2996	69361	23,1	-
2010	3307	116276	35,2	52,4
2011	3623	144433	39,9	72,7
2012	3747	166018	44,3	91,8
2013	4182	122845	29,4	27,3
2014	4280	150062	35,1	51,4

LEGENDA: UFD = Unidade Física Dispensada - equivale a uma caixa de medicamento comercializado contendo metilfenidato como substância ativa em qualquer dose, apresentação ou marca.

FONTE: A autora (2016).

Em 2012, o consumo foi 91.4% maior do que em 2009, com queda de 64,1% entre 2012-2013 e de 40% entre 2012 e 2014. Ainda, cita o documento enviado pela ANVISA:

Não foram localizados dados de venda de medicamentos industrializado ou manipulado com a substância ativa lisdexanfetamina. Assim como, não foi possível para este relatório disponibilizar dados de comercialização de metilfenidato manipulado, considerando que os dados gerados estão muito discrepantes quando comparados com outros relatórios já gerados. Diante disso, regra de geração dos relatórios para substâncias manipuladas esta em revisão.

### 5.3 RESULTADOS DA TERCEIRA ETAPA

Do total de 399 (100%) municípios que compõem o estado do Paraná, 54.6% (218) responderam ao questionário (Apêndice 4) representando 5.989.866 habitantes. Isso corresponde a 54,1% da população total, estimada em 2014, conforme aponta o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015). Da



amostra obtida, 82,1% (179) das cidades têm até 30 mil habitantes e 9,2% (20) têm até 70 mil habitantes, ver figura 13.

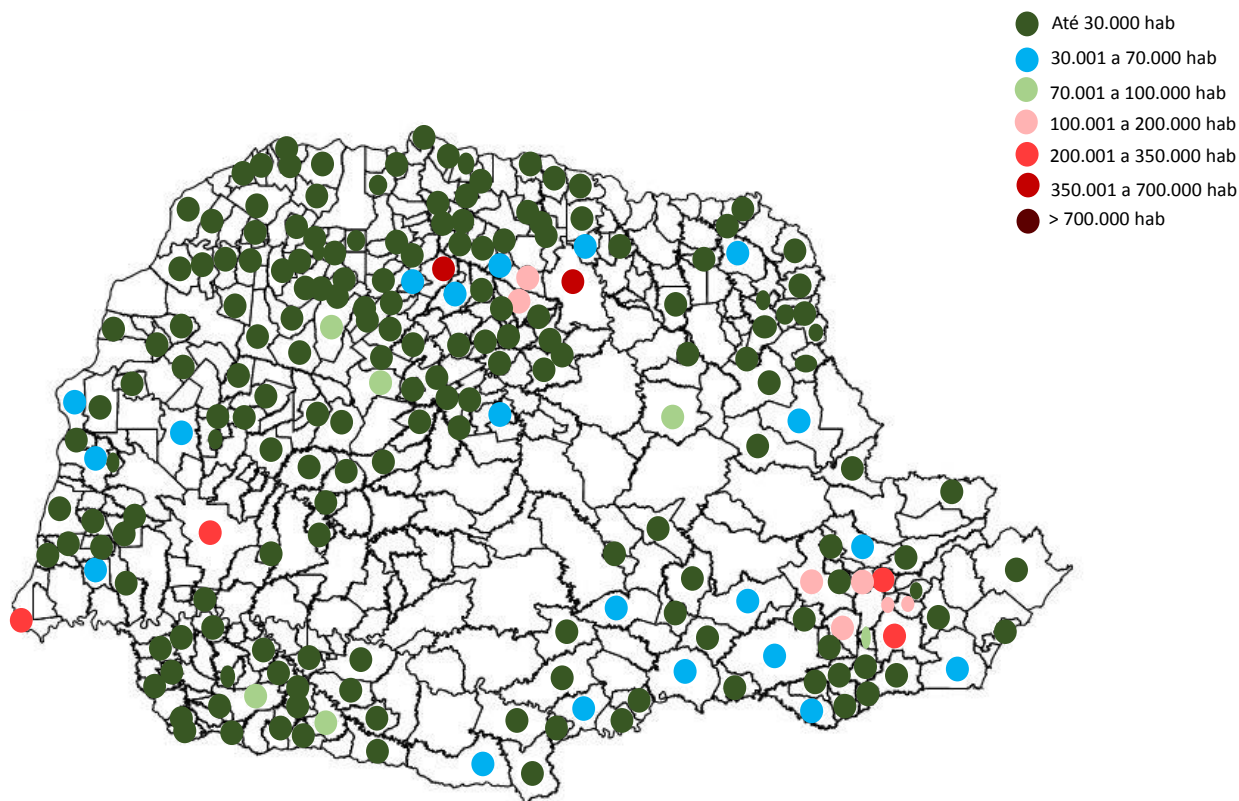


FIGURA 13: Representação gráfica da distribuição dos municípios que responderam o questionário conforme número de habitantes

FONTE: A autora, baseada no mapa da divisão dos municípios do estado.

O estado está dividido em 22 Regionais de Saúde (RS) com entre sete a 30 cidades sob sua jurisdição. Responderam o questionário 59,1% (13) municípios sede de RS, entretanto Curitiba e Ponta Grossa, duas das cinco maiores cidades do estado (IPARDES, 2015), o equivalente a 2.198.951 de habitantes (19,8%), não enviaram resposta. A maioria, 79,8% (174), dos responsáveis pelo preenchimento é do sexo feminino.

Afirmaram fornecer metilfenidato 57,3% (126) municípios e 3,7% (oito) fornecem metilfenidato e lisdexanfetamina (referente a questão 3 do questionário). Porém quando questionados sobre a forma de disponibilização observa-se que 19,7% (43) dos municípios padronizaram metilfenidato na sua REMUME e 0,9% (dois)

também a lisdexanfetamina. Esses valores correspondem a 10,8% e 0,5% das cidades do Paraná. Dados sobre a forma de disponibilização na tabela 9.

TABELA 9: Forma de disponibilização de metilfenidato ou lisdexanfetamina pelos municípios do estado do Paraná (Brasil)

	METILFENIDATO n (%)	LISDEXANFETAMINA n (%)
a) Está padronizado na REMUME com protocolo clínico definindo os critérios de inclusão e avaliação do tratamento.	4 (1,8)	0 (0)
b) Está padronizado na REMUME sem protocolo clínico	39 (17,9)	2 (0,9)
c) Não está padronizado na REMUME e a disponibilização é feita em caráter administrativo	73 (33,5)	25 (11,5)
d) O atendimento é feito apenas em cumprimento a determinação judicial	20 (9,2)	27 (12,4)
e) Não disponibiliza	49 (22,5)	158 (72,5)
f) Não respondeu	6 (2,8)	2 (0,9)
g) Disponibilizado em caráter administrativo e judicial	4 (1,8)	1 (0,5)
h) Outros	23 (10,6)	3 (1,4)
<b>TOTAL</b>	<b>218</b>	<b>218</b>

FONTE: A autora (2016).

Para realizar a avaliação da evidência científica utilizada pelos municípios no processo de incorporação dos medicamentos em suas REMUME, a questão seis indagou: “no caso da elaboração de um protocolo clínico, qual literatura utilizada como referência (fonte de evidências científicas)? (descreva aqui livros, artigos, compêndios, entre outras fontes de informação utilizadas)” e os resultados estão expressos na tabela 10.

TABELA 10: Utilização de literatura como fonte de evidência científica para elaboração de protocolo clínico das REMUME pelos municípios do estado

	n(%)
Fornecem medicamentos e citam literatura	12 (5,5)
Fornecem medicamentos e afirmam não ter protocolo clínico definido	11 (5,0)
Fornecem medicamentos e não citam literatura	110 (50,5)
Não fornecem medicamentos e citam literatura	7 (3,2)
Não fornecem os medicamentos	78 (35,8)
<b>TOTAL</b>	<b>218</b>

FONTE: A autora (2016).

As fontes de evidências citadas foram “Internet”, “livros de farmacologia”, “diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde”, bases de dados como Scielo e “Medline”, dois livros de farmacologia, dois artigos sobre TDAH (um sobre

levantamento de dados acerca de prescrições e outro sobre remissão de sintomas na fase adulta), um sítio eletrônico sobre TDAH e um compêndio de bulas. Em uma das respostas foi alegado que não há acesso a essa informação, pois o protocolo é elaborado pelos médicos especialistas do município.

A avaliação da questão “o município disponibiliza algum dos medicamentos abaixo para o tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes?” permitiu a obtenção do resultado representado na tabela 11, com o quantitativo de municípios de cada RS do estado que dispensa os medicamentos para tratamento do TDAH.

Dentre os municípios que dispensam apenas metilfenidato, 11,1% pertencem à RS de Maringá. Nenhum município do Paraná dispensa a lisdexanfetamina isolada e a maioria (37,5%) dos municípios que dispensam os dois medicamentos (metilfenidato e lisdexanfetamina) pertencem a regional de Campo Mourão. Um município da regional de Curitiba e Região Metropolitana e um município da regional de Campo Mourão afirmaram já ter dispensado algum ou ambos os medicamentos, mas que atualmente não fornecem mais.

TABELA 11: Medicamentos para o tratamento do TDAH fornecidos por Regional de Saúde do estado do Paraná e forma de fornecimento em 2014

Regional	METILFENIDATO LISDEXANFETAMINA		NUNCA FORNECEU	METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA	JÁ FORNECEU, HOJE NÃO MAIS	DEMANDA JUDICIAL	OUTRO
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Paranaguá	1 (0,8)	0	2 (2,6)	1 (12,5)	0	0	0
Regi. Metrop/ Curitiba	10 (7,9)	0	13 (16,7)	0	1 (50)	1 (100)	0
Ponta Grossa	5 (4)	0	0	0	0	0	1 (33,3)
Irati	4 (3,2)	0	1 (1,3)	0	0	0	0
Guarapuava	0	0	0	0	0	0	0
União da Vitória	4 (3,2)	0	5 (6,4)	0	0	0	0
Pato Branco	5 (4)	0	5 (6,4)	0	0	0	0
Francisco Beltrão	7 (5,6)	0	8 (10,3)	0	0	0	0
Foz do Iguaçu	5 (4)	0	0	1 (12,5)	0	0	0
Cascavel	5 (4)	0	2 (2,6)	0	0	0	0
Campo Mourão	12 (9,5)	0	1 (1,3)	3 (37,5)	1 (50)	0	0
Umuarama	5 (4)	0	8 (10,3)	0	0	0	0
Cianorte	6 (4,8)	0	4 (5,1)	1 (12,5)	0	0	0
Paranavaí	8 (6,3)	0	8 (10,3)	1 (12,5)	0	0	0
Maringá	14 (11,1)	0	2 (2,6)	1 (12,5)	0	0	0
Apucarana	4 (3,2)	0	7(9)	0	0	0	0
Londrina	8 (6,3)	0	3 (3,8)	0	0	0	1 (33,3)
Cornélio Procópio	4 (3,2)	0	0	0	0	0	0
Jacarezinho	10 (7,9)	0	4 (5,1)	0	0	0	0
Toledo	7 (5,6)	0	2 (2,6)	0	0	0	0
Telêmaco Borba	1 (0,8)	0	0	0	0	0	0
Ivaiporã	1 (0,8)	0	3 (3,8)	0	0	0	1 (33,3)
<b>Total = 218</b>	126	0	78	8	2	1	3

LEGENDA: Reg = Regional de Saúde do Paraná; 1= Paranaguá; 2 = Curitiba e Região Metropolitana; 3 = Ponta Grossa; 4 = Irati; 5 = Guarapuava; 6 = União da Vitória; 7 = Pato Branco; 8 = Francisco Beltrão; 9 = Foz do Iguaçu; 10 = Cascavel; 11 = Campo Mourão; 12 = Umuarama; 13 = Cianorte; 14 = Paranavaí; 15 = Maringá; 16 = Apucarana; 17 = Londrina; 18 = Cornélio Procópio; 19 = Jacarezinho; 20 = Toledo; 21 = Telêmaco Borba; 22 = Ivaiporã; n = quantos municípios dispõem em cada regional; % Med = porcentagem do fornecimento do medicamento em relação aos outros medicamentos; % Reg = porcentagem do fornecimento do medicamento em relação às outras Regionais de Saúde.

Na data da coleta de dados o número de pacientes recebendo os medicamentos via financiamento municipal era de 2.336. A distribuição da quantidade de pacientes por município e data da primeira dispensação encontram-se na tabela 12.

TABELA 12: Dados da dispensação de metilfenidato e lisdexanfetamina nos municípios que responderam o questionário

		MUNICÍPIOS (218) – n(%)	
		METILFENIDATO	LISDEXANFETAMINA
Data da primeira dispensação	2000 - 2009	21 (9,6)	-
	2010- 2014	56 (25,7)	8 (3,7)*
	Não tem a data precisa	14 (6,4)	-
	Não dispensam ou não responderam	127 (58,3)	210 (96,3)
Número de pacientes recebendo o tratamento	> mais de 150	7 (3,2)	-
	75 a 150	7 (3,2)	-
	30 a 75	18 (8,3)	1 (0,5)
	1 a 30 pacientes	76 (34,9)	11 (5,0)
	Não dispensam ou não responderam	110 (50,5)	-

LEGENDA: Em 2014 para quatro (1,8%) municípios\*

FONTE: A autora (2016).

A tabela 13 representa a quantidade de comprimidos fornecidos em cada RS do estado do Paraná durante o ano de 2014. A maior parte dos municípios dispensou entre 1001 a 25000 comprimidos. Apenas dois municípios, pertencentes às regionais de Campo Mourão e Maringá forneceram entre 25001 e 50000 comprimidos de metilfenidato e apenas 1 Município da regional de Londrina forneceu entre 50001 a 100000 comprimidos de metilfenidato. Nenhum município forneceu mais de 100000 comprimidos durante o ano de 2014.

TABELA 13: Quantidade de comprimidos de metilfenidato fornecidos por Regional de Saúde do Paraná em 2014

Regional	ND em 2014	ND	NR	Até 100	101 a 1000	1001 a 5000	5001 a 10.000	10.001 a 25.000	25.001 a 50.000	50.001 a 100.000	> 100.000
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Paranaguá	0	2 (2,9)	0	1 (20)	1 (20)	1 (3,6)	0	0	0	0	0
Região Metropolitana e Curitiba	0	11 (15,7)	6 (19,4)	1 (20)	1 (20)	2 (7,1)	2 (3,8)	3 (12,5)	0	0	0
Ponta Grossa	0	0	1 (3,2)	0	0	2 (7,1)	2 (3,8)	1 (4,2)	0	0	0
Irati	1 (25)	1 (1,4)	0	0	0	1 (3,6)	2 (3,8)	0	0	0	0
Guarapuava	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
União da Vitória	1 (25)	4 (5,7)	1 (3,2)	0	0	2 (7,1)	1 (1,9)	0	0	0	0
Pato Branco	0	5 (7,1)	0	1 (20)	1 (20)	2 (7,1)	2 (3,8)	0	0	0	0
Francisco Beltrão	0	6 (8,6)	3 (9,7)	0	0	4 (14,3)	2 (3,8)	0	0	0	0
Foz do Iguaçu	0	0	2 (6,5)	0	0	0	3 (5,7)	1 (4,2)	0	0	0
Cascavel	0	2 (2,9)	1 (3,2)	0	0	0	3 (5,7)	1 (4,2)	0	0	0
Campo Mourão	1 (25)	2 (2,9)	0	0	0	2 (7,1)	9 (17)	2 (8,3)	1 (50)	0	0
Umuarama	0	6 (8,6)	3 (9,7)	0	0	1 (3,6)	3 (5,7)	0	0	0	0
Cianorte	0	4 (5,7)	0	1 (20)	1 (20)	4 (14,3)	1 (1,9)	1 (4,2)	0	0	0
Paranavaí	0	7 (10)	3 (9,7)	0	0	2 (7,1)	3 (5,7)	2 (8,3)	0	0	0
Maringá	0	2 (2,9)	0	1 (20)	1 (20)	2 (7,1)	7 (13,2)	4 (16,7)	1 (50)	0	0
Apucarana	0	6 (8,6)	3 (9,7)	0	0	1 (3,6)	0	1 (4,2)	0	0	0
Londrina	1 (25)	3 (4,3)	1 (3,2)	0	0	0	3 (5,7)	3 (12,5)	0	1 (100)	0
Cornélio Procópio	0	0	0	0	0	0	2 (3,8)	2 (8,3)	0	0	0
Jacarezinho	0	4	5 (16,1)	0	0	0	4 (7,5)	1 (4,2)	0	0	0
Toledo	0	2 (2,9)	0	0	0	2 (7,1)	3 (5,7)	2 (8,3)	0	0	0
Telêmaco Borba	0	0	1 (3,2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ivaiporã	0	3 (4,3)	1 (3,2)	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0

LEGENDA: ND = não dispensa; NR = não respondeu a questão.

FONTE: A autora (2016).

Dos oito municípios que afirmaram fornecer lisdexanfetamina verificou-se que 12,5% (um) incorporou à REMUME sem protocolo clínico e 87,5% (sete) disponibilizam por demanda judicial ou em caráter administrativo. Em relação à quantidade de lisdexanfetamina fornecida observou-se que 2,7% (seis) municípios dispensaram até 500 comprimidos, 0,9% (dois) entre 501 – 1.000 comprimidos, 1,4% (três) entre 1.001 a 2.000 comprimidos e o restante não dispensou ou não respondeu.

Ao comparar estes resultados com o levantamento realizado para a demanda judicial no Paraná podemos observar que alguns municípios que têm metilfenidato incluído em sua REMUME também têm pacientes atendidos por DJ contra o Estado, tabela 14.

TABELA 14: Municípios com metilfenidato incluído na REMUME e com pacientes de demanda judicial contra o Estado do Paraná

<b>Município</b>	<b>População estimada para 2014</b>	<b>Pacientes ativos na DJ</b>	<b>Pacientes atendidos pelo município</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Pacientes/100.000 hab</b>
Apucarana	129.265	5	30	35	27,1
Arapongas	113.833	6	6	12	10,5
Barbosa Ferraz Campina da Lagoa	12.583	1	277	278	2.209,3
Irati	15.353	1	60	61	397,3
Mamborê	59.339	5	27	32	53,9
Mandaguari	14.017	9	87	96	684,9
Marechal C. Rondon	34.150	1	45	46	134,7
Planalto	50.229	1	30	31	61,7
	13.944	1	40	41	294,0

FONTE; A autora (2016).

As cidades que concentram a demanda judicial (Paranavaí e Alto Paraná) não responderam o questionário sobre incorporação de medicamentos para o tratamento do TDAH na REMUME.

## 6 DISCUSSÃO

A execução deste estudo teve origem a partir da preocupação da Secretaria de Saúde do Paraná em relação ao aumento do consumo do metilfenidato nos últimos anos, no Brasil e no mundo, essa constatação acompanha um processo conhecido como “medicalização da vida”. A pesquisa foi conduzida com o intuito de tornar conhecidos os dados de prescrição e dispensação desses medicamentos no estado do Paraná e de sumarizar informações de qual a melhor evidência de eficácia e segurança acerca do metilfenidato. Do exposto, e considerando outros medicamentos existentes, decidiu-se estender a análise realizando o levantamento da evidência disponível para todos os medicamentos utilizados no tratamento do TDAH.

Com os dados da evidência, em conjunto com os resultados da prescrição e dispensação no estado do Paraná, haverá maior subsídio para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde, direcionadas ao balizamento e padronização de todo o processo de tratamento do TDAH, como solicitado recentemente pelo Ministério da Saúde por meio das Coordenações Gerais de Saúde da Criança e Aleitamento Materno, Saúde dos Adolescentes e dos Jovens e da Coordenação de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas.

Publicaram em outubro de 2015 recomendações sobre o uso abusivo de medicamentos na infância e adolescência e sua prevenção. Este documento, baseado em dados nacionais sobre a utilização e mundiais de evidência, solicita que os estados e municípios publiquem protocolos de dispensação do metilfenidato, baseando-se nas recomendações nacionais e nos protocolos internacionais (BRASIL, 2015).

### 6.1 PRIMEIRA ETAPA

Este estudo representa a primeira meta-análise de ensaios clínicos randomizados, de comparação direta entre medicamentos possíveis de serem combinados para o tratamento do TDAH, de útil contribuição para este tema. Atualmente considera-se como melhor evidência em saúde a obtida por meio de estudos de revisão sistemática e meta-análise de ECRdc de comparação direta de



medicamentos, ou *overviews* de meta-análises. Dessa forma, pode-se afirmar com base nos resultados deste trabalho, que para o TDAH essa evidência disponível na literatura ainda é modesta.

Não descarta-se, entretanto, a importância da evidência gerada por comparações indiretas entre medicamentos como as *Mixed Treatment Comparison* (MTC) e as meta-análises em rede (*network meta-analysis*) realizadas quando não há ou existem poucos estudos de comparação direta disponíveis e que são muito utilizadas atualmente. No entanto Song et al., 2009 e Song et al., 2011 e outros, chamam a atenção para a possibilidade de erros quando se consideram somente estas evidências. Os autores demonstram em estudos meta-epidemiológicos que diferenças significativas podem ocorrer com dados gerados por comparações indiretas em relação aos gerados por comparação direta, inclusive com mudança de resultado a favor ou contra a intervenção em análise. Portanto, infere-se que seria mais adequada a condução de estudos de comparação direta (HTH) para avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos para o TDAH (HIGGINS, GREEN, 2011; SONG et.al., 2011; NICE, 2008; GLENNY et.al., 2005; SONG et.al., 2003).

Não foi possível a comparação direta por meta-análise de fármacos bastante utilizados como, por exemplo, MPH (COGHILL et al.,2014; COGHILL et al.,2013) ou ATX versus LDX (NAGY et al., 2015; DITTMAN et al.,2014; DITTMAN et al.,2013). Não se pode dizer, no entanto, que há escassez de estudos avaliando tais medicamentos e que a maioria deles já é bem estabelecida no mercado.

Há de se considerar também que a falta de padronização para utilização de escalas psicométricas nos ECRdc gera variabilidade de resultados que pode diminuir a confiabilidade da evidência gerada, mesmo considerando as já bem estabelecidas comparações de tamanho de efeitos por meio de Diferenças Médias Padronizadas (*standardized mean difference*). Visando uniformidade, seria interessante considerar a possibilidade de se estabelecer a realização de alguns testes psicométricos como padrões em todos os ECRdc, independente do enfoque a ser observado.

Em relação à diferença de desenho para estudos de grupo paralelo ou do tipo *cross-over*, sabe-se que os últimos são vantajosos, pois cada paciente atua como seu próprio controle; como os pacientes recebem as duas intervenções pode se utilizar metade do número de participantes mantendo-se a precisão de estudos controlados

de grupos paralelos. Deve-se levar em conta a qualidade do desenho do estudo, como por exemplo, a utilização de um período de *wash-out* visando evitar efeitos do tipo *carryover*, que seriam os efeitos residuais de um tratamento anterior sobre outro subsequente. A inclusão de estudos paralelos e *cross-over* em uma meta-análise deve seguir critérios claros (ELBOURNE et.al., 2002).

Esta meta-análise inclui estudos *cross-over* em função da indisponibilidade de estudos paralelos HTH e dos resultados da primeira fase não terem sido disponibilizados, no entanto, evidências demonstram que essa influência não tem alterado o direcionamento final da meta-análise. Storebø et.al., (2015) e Hanwella, Senanayake e Silva (2011) não encontraram diferenças significativas após análises de subgrupo ou de sensibilidade com dados das fases finais de estudos *cross-over*.

A análise do risco de viés demonstrou que, para a maioria dos estudos utilizados, não estão claros os quesitos de randomização da amostra e ocultação da alocação dos participantes, assim como risco alto ou não claro de outros vieses, como patrocínio da indústria farmacêutica ou conflito de interesse dos pesquisadores envolvidos no estudo, considerados pelos revisores. Maj (2010) expõe que quase todos os ensaios de novos medicamentos na área psiquiátrica são financiados pela indústria farmacêutica, portanto este viés é de alguma forma incorporado na evidência recente. Considerando que sempre haverá estudos com financiamento da indústria farmacêutica cabe aos médicos e suas associações gerenciar de modo mais efetivo essas informações (SHIMAZAWA e IKEDA; 2014). Cabe também as instituições e profissionais de saúde realizarem estudos de avaliação de eficácia e segurança sem a participação da indústria farmacêutica.

Observou-se que aproximadamente metade dos estudos selecionados nesta revisão sistemática foi conduzida após o ano 2000, período em que houveram muitos aperfeiçoamentos em termos de desenho de estudo e apresentação de resultados (SCHULZ et.al., 2010; MOHER et.al., 2001; MOHER et.al., 1996). Entretanto, muitos dos estudos mais modernos somente utilizaram placebo como comparador e não puderam ser adicionados nas meta-análises realizadas.

Nesse estudo foram relatados apenas dados de eficácia e segurança em curto prazo, avaliando a fase do tratamento. Contudo, considerando que o tratamento geralmente é de longo prazo, sugere-se que em conjunto com os dados resultantes

de revisões sistemáticas e meta-análises, sejam utilizadas evidências geradas por estudos de maior duração. Sabe-se que ainda existem poucos estudos de longa duração avaliando segurança destes medicamentos como citam Clavenna e Bonati (2015) que encontram seis estudos prospectivos com no mínimo 12 semanas de duração avaliando a segurança dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH. Nos estudos foram avaliados ATX, formulação de metilfenidato OROS, formulações de liberação prolongada de sais mistos de anfetaminas e metilfenidato transdérmico. A taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento variou entre 58 – 78% já nos primeiros meses de uso. Houve alta heterogeneidade em relação a duração do acompanhamento (1 a 4 anos). Insônia, diminuição de apetite, dor de cabeça e dor abdominal foram os eventos adversos mais observados.

Cortese et al., (2015) utilizando informações do *Italian ADHD Registry*, uma base de dados de farmacovigilância para medicamentos utilizados no tratamento do TDAH, relata que o metilfenidato teve um melhor perfil de segurança do que a atomoxetina considerando eventos adversos severos e moderados. Os dados são referentes ao período entre 2007 – 2012, de um total de 1350 pacientes utilizando metilfenidato e 753 utilizando atomoxetina, com média de idade de  $10,7 \pm 2,8$  anos.

Uma coorte composta de crianças e adolescentes entre 3 – 18 anos, medicadas por no mínimo seis meses com estimulantes cerebrais, demonstrou que não houve aumento do risco de eventos cardíacos severos a curto prazo, porém os resultados não podem ser generalizados para crianças com uso de estimulantes por longos períodos, ademais, os efeitos do uso a longo prazo no aumento da pressão arterial e frequência cardíaca não são conhecidos. Um total de 66 eventos (incluindo arritmia ventricular) ocorreram durante os 2.321.311 anos de seguimento (WINTERSTEIN et al., 2012).

A comparação entre MPH and ATX demonstrou que o MPH é mais eficaz, dado diferente do obtido na meta-análise de Hazell *et.al.*, (2011), estudo que agrupa ensaios clínicos randomizados abertos (*open label*) e duplo cegos (*double-blind*) de comparação direta entre os medicamentos, com duração de seis semanas. Para Hanwella, Senanayake e Silva (2011), ambos têm perfil de eficácia e aceitabilidade equivalentes, porém o MPH mostrou-se mais eficaz, os autores efetuaram

comparação direta entre ATX e MPH utilizando ensaios clínicos randomizados abertos e duplo-cegos, sem limite de duração de estudo.

Neste estudo o MPH gerou mais insônia e a ATX mais sonolência, fadiga, tosse, dor de cabeça e vômito. Irritabilidade, dor abdominal superior e diminuição de apetite ocorreram indistintamente entre os medicamentos. Dessa forma, cabe ao médico que acompanha o paciente decidir qual medicamento é mais indicado ao perfil de seu paciente.

A meta-análise em rede conduzida por Roskell *et.al.* (2014) com dados de 32 ECR de LDX, ATX e diferentes formulações de MPH demonstrou maior probabilidade relativa de resposta de tratamento para LDX nas escalas *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) e ADHDRS apesar das limitações apontadas pelos autores.

A comparação direta de eficácia entre MPH e ATX foi realizada utilizando as escalas CGI e ADHDRS e demonstrou que o MPH foi mais eficaz corroborando com os resultados de Roskell *et.al.* (2014) fortalecendo a evidência existente.

Stuhec *et.al.* (2015) corroboram esta evidência por meio de meta-análise em rede avaliando eficácia e aceitabilidade entre ATX, LDX, BUP e MPH. Foram incluídos 28 estudos nas meta-análises e mesmo com exigentes critérios de exclusão a heterogeneidade permaneceu alta sugerindo cautela no uso clínico desta evidência. Porém, ambas meta-análises não fornecem dados de segurança relativos aos eventos adversos destes medicamentos, informação contemplada por este estudo.

Em relação a diferença de eficácia entre medicamentos estimulantes e não estimulantes, na meta-análise conduzida por Faraone (2009), com 32 ECR em crianças e adolescentes com TDAH, foi verificado que o tamanho do efeito foi maior do que o de não estimulantes.

A comparação entre MPH e SLG tem como justificativa, dos autores dos estudos utilizados, que em torno de 30% dos pacientes não responde adequadamente ao MPH ou não tolera os eventos adversos e a estigmatização das crianças utilizando medicamento controlado (AKHONDZADEH *et al.*, 2003; MOHAMMADI *et al.*, 2004b). Considerando os desfechos de segurança avaliados na presente meta-análise, pode-se inferir que o MPH é mais seguro que a SLG. Ambos os estudos incluídos demonstraram efeitos positivos e equivalentes entre SLG e MPH, sugerindo que a

SLG pode ser considerada uma opção terapêutica interessante para aqueles pacientes em que o uso do MPH esteja contraindicado.

A comparação da eficácia de MPH com BSP e BUP não foi possível a partir dos estudos selecionados e o perfil de eventos adversos pode ser considerado semelhante. MPH causou mais insônia e diminuição de apetite do que a BSP, mas para tontura e tiques o resultado foi parelho. Já comparado a BUP, ambos incorreram em dor abdominal, náusea e distúrbios do sono de forma igual e dor de cabeça foi mais frequente com o uso de MPH, resultados que corroboram com a evidência gerada por Maneeton *et.al.*, (2015). Essa constatação reforça a recomendação de que estes medicamentos devem ser utilizados em pacientes que não respondem adequadamente aos estimulantes ou que tenham contra-indicações para utilizá-los.

Revisão sistemática dos protocolos (*guidelines*) utilizados em diversos países demonstra que os estimulantes constituem a primeira linha de tratamento farmacológico em todos os documentos avaliados. Contudo, não existe uma padronização em relação à conduta terapêutica do TDAH em função de algumas divergências nas evidências disponíveis atualmente, além da diferença de sistemas de saúde entre os países e da própria complexidade e natureza da doença. Há divergências na recomendação de sais mistos de anfetamina, medicamento não licenciado em alguns países, mas na Europa sua recomendação é favorável.

Opiniões variáveis são emitidas para o uso de atomoxetina, considerada vantajosa para pacientes com ansiedade, transtornos relacionados ao uso abusivo de substâncias, tiques, deficiência de crescimento, insônia e piora durante a noite. Outros medicamentos como guanfacina, clonidina, bupropiona e antidepressivos tricíclicos são recomendados para pacientes que falharam com outros medicamentos ou sofreram com comorbidades, porém não são considerados como opções de primeira escolha. As recomendações quanto a intervenções psicossociais ainda estão distantes de um consenso (SEIXAS, WEISS e MÜLLER, 2012).

Reiterando, em relação à segurança praticamente não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos avaliados para muitos eventos adversos: **dor abdominal** (metilfenidato *versus* atomoxetina e selegilina); **tiques** (metilfenidato *versus* sais mistos de anfetamina, dextroanfetamina e buspirona); **dor de cabeça** (metilfenidato *versus* atomoxetina, sais mistos de anfetamina,

dextroanfetamina, bupropiona e selegilina); **tontura** (metilfenidato *versus* bupropiona e bupropiona); **irritabilidade** (metilfenidato *versus* atomoxetina), **picking** (metilfenidato *versus* sais mistos de anfetamina e dextroanfetamina), **diminuição de apetite** (metilfenidato *versus* atomoxetina, sais mistos de anfetaminas e dextroanfetamina). Essa informação é significativa para a escolha do medicamento levando-se em consideração o perfil do paciente que irá utilizá-lo.

O presente estudo conta com limitações como comparações de estudos com desenho *cross-over* contra grupos paralelos e indisponibilidade de dados da primeira fase para análise, ainda que os autores tenham sido contactados. Em função da qualidade moderada e do pequeno número de estudos que puderam ser incluídos os resultados devem ser interpretados com cautela para aplicação na prática clínica.

Ainda assim a contribuição deste estudo é a de apresentar evidências de comparações entre diversos medicamentos quanto por apontar a escassez de estudos *head-to-head* no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes. Espera-se que tais contribuições ajudem o médico na escolha dos medicamentos para o tratamento deste complexo transtorno e fomentem a discussão da necessidade de se planejar estudos que possam fornecer comparações diretas entre medicamentos e avaliação da resposta de tratamento por meio de escalas padronizadas.

## 6.2 SEGUNDA E TERCEIRA ETAPAS

Os resultados apresentados tratam da primeira compilação dos dados de prescrição e dispensação dos medicamentos utilizados para tratamento do TDAH no estado do Paraná.

Observa-se que este fornecimento ocorre na maior parte com financiamento direto dos municípios, a partir de sua incorporação nas REMUME. Atualmente, são cerca de 2.336 pacientes que recebem o metilfenidato utilizando como via de acesso o município (dos 218 que responderam ao questionário), contra 500 pacientes atendidos na DJ do Paraná (76 municípios). Vale ressaltar ainda que o metilfenidato 10 mg ocupava o posto de segundo medicamento mais demandado judicialmente no Estado, na época do estudo (dezembro de 2014).

Em relação aos dados da DJ verificou-se que somente dois pacientes têm menos de seis anos de idade e a maioria têm menos de 18 anos de idade. Protocolos internacionais recomendam intervenções psicológicas e comportamentais, com as crianças e familiares, para os menores de seis anos e medicamentos devem ser utilizados somente no caso de sintomas de difícil controle. Já para crianças acima de seis anos a primeira escolha de tratamento é o medicamento associado ou não a intervenções comportamentais e psicológicas (APA, 2013; NICE, 2013; CADDRA, 2011). A maior parte dos pacientes é do sexo masculino e sabe-se que o TDAH acomete mais meninos (BRATS, 2014; SCHWARTZ e CORRELL, 2014; APA, 2013).

A maioria das prescrições (58,6%) foi realizada por médicos especialistas da área de saúde mental e pediatria, porém não foi possível determinar a especialidade em 26,6% das prescrições. A utilização de medicamentos é recomendada enquanto persistirem os sintomas, podendo continuar até a vida adulta, nesse estudo 76,1% têm prescrição para uso contínuo (APA, 2013; NICE, 2013).

Importante ressaltar que dois municípios, que representam 0,9% da população do estado, concentram 61,6% das solicitações. Que o medicamento mais solicitado é o metilfenidato 10 mg e que o mesmo, na época do estudo, era o segundo medicamento mais demandado judicialmente no Paraná. Ainda, que este acesso é realizado por ação civil pública, ou seja, solicitada por entidades públicas, associações e similares podendo abranger grande número de beneficiados.

O Brasil não tem medicamentos para o tratamento do TDAH incluídos nas listas padronizadas dispensação de medicamentos, como a RENAME, e segundo apontam CALIMAN e DOMITROVIC (2013), apesar de não ser obrigatório cada Secretaria Municipal ou Estadual pode definir suas listas de modo a contemplar especificidades locais de medicamentos que não estejam padronizados na lista nacional e evitar processos judiciais contra o Estado, numa tentativa de padronizar o procedimento de solicitação e dispensação destes medicamentos pela via administrativa, mais lenta, porém menos custosa aos cofres públicos.

Em ambas as vias de acesso, DJ ou fornecimento pelo município, notou-se que o medicamento mais prescrito (metilfenidato de 10 mg de ação rápida) era o economicamente mais acessível, um fator positivo a ser considerado frente às diferenças na relação custos, doses e formulações.

Segundo Maia et al, (2015) se o metilfenidato 10 mg de liberação rápida fosse ofertado aos pacientes com TDAH pelo SUS, o Brasil poderia provavelmente economizar R\$ 337 milhões ao ano com o gasto das consequências diretas de não tratar o transtorno. A afirmação é feita baseada em estudo anterior do mesmo grupo que, considerando a prevalência do TDAH no Brasil em 0,9%, demonstra que em torno de 257.662 pacientes entre 5-19 anos não estariam recebendo o tratamento (MATTOS et al., 2012).

Considerando o salário mínimo vigente no estado do Paraná, que no período deste estudo tinha média de R\$ 1.112,23, algumas apresentações de medicamentos utilizado para tratamento do TDAH, podem consumir importante fatia da economia no orçamento familiar, ressaltando a necessidade de prescrições mais adaptadas às condições sociais de cada paciente. Por outro lado, reforça-se a importância de fomentar o uso racional destes medicamentos por meio da elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas condizentes com esse objetivo.

Em relação aos dados de consumo em farmácias e drogarias de propriedade privada é possível verificar que no ano de 2012 houve quase o dobro de aquisições do que em 2009. Observa-se queda no consumo após 2012, fato que pode estar relacionado a divulgação do Boletim de Farmacoepidemiologia sobre a prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil (ANVISA, 2012). Na época houve intensa divulgação em diversas mídias sobre o aumento expressivo da comercialização do metilfenidato gerando discussões sobre o risco da utilização inadequada deste medicamento. Contemporaneamente houve o lançamento da campanha “Não a medicalização da Vida” por entidades como o Conselho Federal de Psicologia, Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Educação e outras, além de alguns parlamentares (FRIAS e JULIO-COSTA, 2013).

No Brasil, de 2009 para 2011, o aumento da aquisição de UFD de metilfenidato/1.000 habitantes com idade entre seis e 59 anos foi de 27,4% e de 73,5% em crianças (seis - 16 anos). Neste período, a estimativa de aumento percentual no consumo em crianças do Paraná foi de 65,4% (ANVISA, 2012). Os dados obtidos neste estudo também apontam o aumento da comercialização deste medicamento, porém não são possíveis correlações mais detalhadas considerando a impossibilidade de classificação por faixas etárias.



Chama a atenção o fato de não terem sido localizados dados de venda da substância lisdexanfetamina que é comercializada no Brasil desde 2011 e da dificuldade apontada pela Agência em relação aos dados do metilfenidato manipulado.

Escolher os medicamentos que farão parte das listas essenciais não é um processo simples, porém a partir da inclusão é provável que se garanta o acesso a medicamentos de qualidade e segurança aos usuários, com menor despesa para o poder público. Tais listas promovem maior equidade no serviço e podem racionalizar o processo de compra e distribuição de medicamentos com redução de gastos e garantindo qualidade (SANTANA et al., 2014).

Encontraram-se algumas limitações no levantamento destas informações, como a falta de preenchimento de alguns dos quesitos no SISMEDEX, certa confusão em algumas respostas do questionário de avaliação da incorporação nas REMUME e ausência de colaboração de todos os municípios.

## 7 CONCLUSÃO

Considerando que o TDAH, apesar das controvérsias, é uma doença estabelecida no campo da saúde e requer tratamento específico, a crescente utilização de metilfenidato no País e, ainda, a necessidade de publicação de protocolos municipais, estaduais ou federal para a melhor condução do tratamento do TDAH no âmbito do SUS faz-se necessário o conhecimento do maior número de informações possíveis que possam colaborar com esse propósito. Com essa finalidade foi conduzida a presente pesquisa que teve como primeira parte a averiguação da evidência de eficácia e segurança disponível dentre os medicamentos utilizados no tratamento do TDAH e como segunda parte a avaliação quantitativa da dispensação destes medicamentos no estado do Paraná.

As principais constatações deste trabalho foram de que ocorre significativa utilização de metilfenidato, principalmente, financiado pelo SUS no estado do Paraná e que, ainda não há clareza suficiente para afirmar superioridade de eficácia e segurança de um medicamento perante outro.

Em relação aos dados de eficácia e segurança, a principal contribuição do estudo foi trazer à tona que, apesar de abundante literatura, a evidência existente na atualidade sobre o tratamento farmacológico do TDAH pode ser considerada modesta. Diversas comparações, principalmente de eficácia, não puderam ser avaliadas por meio de meta-análise em função da forma de apresentação dos resultados e da falta de padronização das escalas psicométricas, mesmo considerando as já bem estabelecidas comparações de tamanho de efeitos por meio de *standardized mean difference* (SMD). É necessário esforço de pesquisadores, entidades reguladoras e fontes de financiamento para a padronização de desenhos de estudos que possibilitem comparações diretas de modo a expor a evidência concreta para o tratamento do TDAH.

Em relação à segurança praticamente não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos para muitos eventos adversos. Os mais comuns foram dor abdominal, tiques, dor de cabeça, tontura, irritabilidade, diminuição de apetite e insônia.

A evidência atual ainda não permite estabelecer uma hierarquia de eficácia e segurança dos medicamentos. No entanto, este estudo pode auxiliar a decisão do clínico na escolha do fármaco mais adequado para cada paciente, considerando os resultados de eficácia e segurança obtidos ao longo do tratamento e o perfil individual.

Recomenda-se realização de controle permanente da prevalência do TDAH, para avaliação e manejo dos diagnósticos realizados e, do consumo destes medicamentos, como subsídio para ações que promovam o uso racional dos mesmos.

A comercialização de metilfenidato nas farmácias de propriedade privada do Paraná aumentou significativamente de 2009 à 2014 e sugere-se realização de estudos para melhor avaliação deste indicativo.

Em relação aos dados de prescrição e dispensação no estado do Paraná pode se observar que a demanda judicial por metilfenidato de 10 mg está concentrada praticamente em dois municípios com poucos habitantes.

Sugere-se uma investigação mais aprofundada desta situação para averiguar se a conduta é condizente com os preceitos do uso racional de medicamentos. A demanda por outros medicamentos não é considerada significativa quanto ao custo e à quantidade, porém torna-se relevante considerando o tipo de ação farmacológica.

A incorporação dos medicamentos para o tratamento do TDAH nas REMUME dos municípios paranaenses ocorre em uma parcela significativa do estado e é realizada sem a adoção de critérios consistentes de evidências científicas, revelando a necessidade da elaboração de protocolos de padronização do processo de prescrição e dispensação destes medicamentos. Considerando este compromisso, cabe ao Estado e aos Municípios definir, em consonância com a legislação vigente, o financiamento do fornecimento destes medicamentos.

A partir das constatações encontradas relativas às diferentes taxas de consumo entre os municípios e diferenças na gestão do fornecimento do tratamento, aliadas às evidências de eficácia e segurança espera-se contribuir para o início da construção de uma política de saúde para o tratamento do TDAH e recomenda-se a elaboração de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o TDAH.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. **Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC**, v. 2, n. 2, 2012.

AKHONDZADEH, S. H.; TVAKOLIAN, R.; DAVARI-ASHTIAN, R.; ARABGOL, F.; AMINI, H. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double-blind and randomized trial. **Prog Neuro-Psychopharmacol Bio Psychiatry**, n. 27, p. 841–845, 2003.

ALESSANDRI, S. M. Attention, play, and social behavior in ADHD preschoolers. **J Abnorm Child Psychol**, v. 20, n. 3, p. 289-302, 1992.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: implementing the key action statements—an algorithm and explanation for process of care for the evaluation, diagnosis, treatment and monitoring of ADHD in children and adolescents. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder steering committee on quality improvement management. **Pediatrics**, n.128, v.5, p.1007–1022, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington/VA. **American Psychiatric Publishing**, 2013.

AMIRI, S.; MOHAMMADI, M. R.; MOHAMMADI, M.; NOUROOZINEJAD, G. H.; KAHBAZI, M.; AKHONDZADEH, S. Modafinil as a treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, n. 32, p. 145-149, 2008.

ANDERS, T.; SHARFSTEIN, S. ADHD drugs and cardiovascular risk: to the editor. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 21, p. 2296-8, 2006.

ANDRADE, C. R. M.; SILVA, V. A. P.; BELIZARIO FILHO, J. F.; SILVEIRA, J.C. C. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 21, n. 4, p. 455-464, 2011.

ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). **Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Atualizada em 29 de janeiro de 2016. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7cb252804b7df281aa30ae64078c5dd0/LISTA+CONFORMIDADE\\_2016-01-29.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7cb252804b7df281aa30ae64078c5dd0/LISTA+CONFORMIDADE_2016-01-29.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em 01/02/2016.

ARABGOL, F.; PANAGHI, L.; NIKZAD, V. Risperidone versus methylphenidate in treatment of preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. **Iranian Journal of Pediatrics**, v. 25, n. 1, p. 265, 2015.

ARABGOL, F.; PANAGHI, L.; HEBRANI, P. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, n. 18, p. 53–59, 2009.

ARNOLD, L. E.; WENDER, P.H; MCCLOSKEY, K; HEIGHTS, A; SNYDER, S. Levoamphetamine and dextroamphetamine: Comparative efficacy in the hyperkinetic syndrome. **Arch Gen Psychiatry**, n. 27, p. 816-822, 1972.

ARNOLD, L. E.; HUESTIS, R. D.; SMELTZER, D. J.; SCHEIB, J.; WEMMER, D.; COLNER, G. Levoamphetamine vs dextroamphetamine in minimal brain dysfunction. **Arch Gen Psychiatry**, n. 33, p. 392-301, 1976.

ARNOLD, L. E; CHRISTOPHER, J.; HUESTIS, R.; SMELTZER, D. J. methylphenidate vs dextroamphetamine vs caffeine in minimal brain dysfunction. **Arch Gen Psychiatry**, n. 35, p. 463–473, 1978.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DEFICIT DE ATENÇÃO (ABDA). **TDH**, 2015. Disponível em: <<http://www.tdah.org.br/sobre-tdah/tratamento.html>>. Acesso em 01/02/2016.

ATALLAH, A. N. A incerteza, a ciência e a evidência. **Diagn Tratamento**, v. 9, n. 27, p. 27-8, 2004.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática da literatura e meta-análise. In: \_\_\_\_\_. **Medicina baseada em evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. São Paulo, 1998, p. 40-47.

BARKLEY, R. A.; ANASTOPOULOS, A. D.; ROBIN, A. L.; LOVETT, B. J.; SMITH, B. H.; CUNNINGHAM, C. E. et al. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: manual para diagnóstico e tratamento** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

\_\_\_\_\_. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Scientific American**, n. 279, p. 66-71, 1999.

BARRICKMANN, L. L.; PERRY, P. J.; ALLEN, A. J.; KUPERMAN, S.; ARNDT, S. V.; HERRMANN, K. J.; SCHUMACHER, E. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attentiondeficit hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 649-57, 1995.

BASTIAN, H.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? **PLoS Med**, v. 7, n. 9, 2010.

BAUERMEISTER, J. J. **Hiperativo, impulsivo, distraído: você me conhece?** guia para pais, professores e profissionais sobre déficit de atenção. São Paulo: Elevação, 2009.

BENCZIK, E. B. P. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**: atualização diagnóstica e terapêutica. 2. e 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002, p. 25-90.

BERWANGER, O.; SUZUMURA, E. A.; BUEHLER, A. M.; OLIVEIRA, J. B. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e meta-análises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475-480, 2009.

BIANCHI, E.; FARAONE, S.A. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDA/H). Tecnologías, actores sociales e indústria farmacéutica. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, n.25, v. 1, p.75-98, 2015.

BIEDERMAN, J.; PETTY, C. R.; CLARKE, A.; LOMEDICO, A.; FARAONE, S. V. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 2, p. 150-54, 2011.

BIEDERMAN, J.; BOELLNER, S. W.; CHILDRESS, A.; LOPEZ, F. A.; KRISHNAN, S.; ZHANG, Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. **Biol Psychiatry**, n. 62, p. 970–976, 2007a.

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. DeCS–Descritores em Ciências da Saúde. São Paulo: BIREME. Disponível em: <<http://decs.bvs.br/P/aboutvocabp.htm>>. Acesso em 01/02/2016.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**, v. viii, n. 23, 2014. Disponível em: <<http://www.tdah.net.br/cid10.html>>. Acesso em 01/02/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 1/2015. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2014), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, D.F. 05 de Janeiro de 2015.

\_\_\_\_\_. **Constituição da República Federativa do Brasil (1988)**, Senado Federal. Brasília. Texto atualizado e consolidado até a Emenda Constitucional nº 88, de 7 de maio de 2015. Disponível em <[http://www.imprensaoficial.com.br/PortalIO/download/pdf/Constituicoes\\_declaracao.pdf](http://www.imprensaoficial.com.br/PortalIO/download/pdf/Constituicoes_declaracao.pdf)>. Acesso em 01/02/2016.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Lei n. 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, D.F. 18 de janeiro de 2012.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados/Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf). Acesso em 01/02/2016.

\_\_\_\_\_. **Ação civil pública promovida pelo Ministério Público contra o Distrito Federal**. Fornecimento de medicamento. Brasília, 28 agosto de 2009. Disponível em [http://www.mpdft.mp.br/portal/pdf/idades/promotorias/pdij/ACP/ACP\\_2009013006610-8\\_peticao\\_inicial.pdf](http://www.mpdft.mp.br/portal/pdf/idades/promotorias/pdij/ACP/ACP_2009013006610-8_peticao_inicial.pdf). Acesso em 01/02/2016.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 344/98. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, D.F. 31 de dezembro de 1998.

BRUXEL, E. M.; AKUTAGAVA-MARTINS, G. C.; SALATINO-OLIVEIRA, A.; CONTINI, V.; KIELING, C.; HUTZ, M. H.; ROHDE, L. A. ADHD pharmacogenetics across the life cycle: new findings and perspectives. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 165, n. 4, 2014.

BUCKLEY, N. A.; SMITH, A. J. Evidence-based medicine in toxicology: where is the evidence? **Lancet**, n. 347, p. 1167-69, 1996.

BUITELAAR, J. K.; van der GAAG, R. J.; SWAAB-BARNEVELD, H.; KUIPER, M. Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side effects. **J Child Psychol Psychiat**, v. 37, n. 5, p. 587-595, 1996.

BURGARD, D.A.; FULLER, R.; BECKER, B.; FERRELL, R.; DINGLASAN-PANLILIO, M.J. Potential trends in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) drug use on a college campus: Wastewater analysis of amphetamine and ritalinic acid. **Science of the Total Environment**, v.450–451, p. 242–249, 2013.

BUTTER, H. J.; LAPIERRE, Y.; FIRESTONE, P.; BLANK, A. A comparative study of the efficacy of ACTH<sub>4-9</sub> analog, methylphenidate, and placebo on attention deficit disorder with hyperkinesis. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 3, n. 4, p. 226-230, 1983.

CALIMAN, L. V.; DOMITROVIC, N. Uma análise da dispensa pública do metilfenidato no Brasil: o caso do Espírito Santo. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 879-902, 2013.

CALIMAN, L. V. Notas sobre a História Oficial do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade TDAH. **Revista Psicologia: Ciência e Profissão**, v.30, n. 1, p.46-61, 2010.

CAMPOS, R.N; CAMPOS, J.A. O.; SANCHES, M. Historical evolution of mood disorders and personality disorders concepts: difficulties in the differential diagnostic. **Rev Psiq Clín**, v. 37, n. 4, p. 162-6, 2010.

CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON; CADDRA, 2011.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

CATALÁ-LÓPEZ, F; HUTTON; B; NÚÑEZ-BELTRÁN, A; MAYHEW, A. D.; PAGE, M. J.; RIDAO, M.; TOBIÁS, A.; CATALÁ, M. A.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; MOHER, D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 19, 2015.

CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO. **Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones**. Versión 5.1.0. Barcelona, 2012. Disponível em: <<http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>>. Acesso em 01/02/2016.

CHARACH, A.; DASHTI, B.; CARSON, P.; BOOKER, L.; LIM, C.G.; LILLIE, E.; YEUNG, E.; MAJ, R.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. Rockville, MD: **Agency for Healthcare Research and Quality**, 2011.

CLAVENNA, A.; BONATI, M. Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. **Arch Dis Child**, v. 99, n. 9, p. 866–872, 2015.

COGHILL, D. R.; BANASCHEWSKI, T.; LECENDREUX, M.; ZUDDAS, A.; DITTMANN, R. W.; OTERO, I. H.; CIVIL, R.; BLOOMFIELD, R.; SQUIRES, L. A. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 61-68, 2014.



COGHILL, D. R.; BANASCHEWSKI, T.; LECENDREUX, M.; SOUTULLO, C.; JOHNSON, M.; ZUDDAS, A.; ANDERSON, C. A.; CIVIL, R.; HIGGINS, C. N.; LYNE, A.; SQUIRES, L. European, randomized, phase 3 study of Lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 23, n. 10, p. 1208-1218, 2013.

COLLARES, C. A. L.; MOYSÉS, M. A. A. Preconceitos no cotidiano escolar: a medicalização do processo ensino-aprendizagem. In: CONSELHO REGIONAL DE PSICOLOGIA DE SÃO PAULO. **Medicalização de crianças e adolescentes: conflitos silenciados pela redução de questões sociais a doenças de indivíduos**. Grupo Interinstitucional Queixa Escolar (org.). São Paulo: Casa do Psicólogo, p. 149-161, 2011.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p. 376-380, 1997.

CONCERTA®. **Bula.** Janssen. Disponível em: [http://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/product/pdf/concerta\\_pub02\\_vps\\_0.pdf](http://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/product/pdf/concerta_pub02_vps_0.pdf)>. Acesso em 01/02/2016.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, G.M.; RENTERÍA, J.M.; GUIMARÃES, C.A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Comunicação Científica**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

CORTESE, S.; PANEI, P.; ARCIERI, R.; GERMINARIO, E.A.; MARGARI, L.; CHIAROTTI, F.; CURATOLO, P. Safety of methylphenidate and atomoxetine in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Data from the Italian National ADHD Registry. **CNS Drugs**, v.10, p. 865-77, 2015.

COUREL, S.F. **Um estudo de associação entre sintomas de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e medidas neuropsicológicas em crianças em idade escolar**. Instituto de Psicologia. Universidade do Rio Grande do Sul. 2012.

CURATOLO, P.; PALOSCIA, C.; D'AGATI, E.; MOAVERO, R.; PASINI, A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 12, n. 3, p. 299-304, 2009.

DAVARI-ASHTIANI, R.; SHAHRBABAHI, M. E.; RAZJOUYAN, K.; AMINI, H.; MAZHABDAR, H. Buspirone Versus Methylphenidate in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A double-blind and randomized trial. **Child Psychiatry Hum Dev**, n. 41, p. 641-648, 2010.

DAVISS, W. B.; PATEL, N. C.; ROBB, A. S.; McDERMOTT, M. P.; BUKSTEIN, O. G.; PELHAM, J. R. W. E.; PALUMBO, D.; HARRIS, P.; SALLEE, F. R. The cat study team. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, n. 47, p. 189-198, 2008.

DEL CAMPO, J.; NOT, F.; FORN, I.; SIERACKI, M. E.; MASSANA, R. Taming the smallest predators of the oceans. **The ISME Journal**, v. 7, n. 2, p. 351-358, 2013.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control ClinTrials**, v. 7, p. 177-188, 1986.

DIAS, T. G.; KIELING, C.; GRAEFF-MARTINS, A. S.; MORIYAMA T. S.; ROHDE, L. A.; POLANCZYK, G. V. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. S40–S50, 2013.

DIAS, N.M.; MENEZES, A.; SEABRA, A.G. Alterações das funções executivas em crianças e adolescentes. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v. 1, n. 1, p. 80-95, 2010.

DIB, R. P. E. Como praticar a Medicina baseada em evidências. **Jornal Vasculiar Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

DITTMANN, R. W.; CARDO, E.; NAGY, P.; ANDERSON, C. S.; ADEYI B.; CABALLERO, B.; HODGKINS, P.; CIVIL, R.; COGHILL, D. R. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, 28(11):1059-69, 2014.

DITTMANN, R. W.; CARDO, E.; NAGY, P.; ANDERSON, C. S.; BLOOMFIELD, R.; CABALLERO, B.; HIGGINS, N.; HODGKINS, P.; LYNE, A.; CIVIL, R.; COGHILL, D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. **CNS Drugs**, v. 27, n. 12, p. 1081-1092, 2013.

DONNELLY M, RAPOPORT JL, POTTER WZ, OLIVER J, KEYSOR CS, MURPHY DL. Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity. Clinical and biochemical findings. **Arch Gen Psychiat**, v.46, p.205–212, 1989.

DÓRIA, G. M.; ANTONIUK, S.A.; ASSUMPÇÃO JUNIOR, F.B.; FAJARDO, D.N.; EHLKE, M.N. Delinquency and association with behavioral disorders and substance abuse. **Rev Assoc Med Bras**. v.61, n.1, p. 51-7, 2015.

DOSHI, J. A.; HODGKINS, P.; KAHLE, J.; SIKIRICA, V.; CANGELOSI, M. J.; SETYAWAN, J.; ERDER, M. H.; NEUMANN, P. J. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 51, n. 10, p. 990-1002, 2012.

DUPAUL, G. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: Psychometric properties in a community based sample. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 20, p. 245–253, 1991.

EFRON, D.; JARMAN, F.; BARKER, M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. **Pediatrics**, n. 100, p. 6, 1997a.

EFRON, D.; JARMAN, F.; BARKER, M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. **Pediatric**, n. 100, p. 662–666, 1997b.

ELBOURNE, D. R.; ALTMAN, D. G.; HIGGINS, J. P.; CURTIN, F.; WORTHINGTON, H. V.; VAIL, A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 1, p. 140-9, 2002.

ELIA, J.; WELSH, P. A.; GULLOTTA, C. S.; RAPOPORT, J. L. Classroom academic performance: Improvement with both methylphenidate and dextroamphetamine in ADHD boys. **J Child Psychol Psychiatry**, n. 34, p. 785–804, 1993.

ELSABBAGH, M.; DIVAN, G.; KOH, Y. J.; KIM, Y. S.; KAUCHALI, S.; MARCIN, C. et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. **Autism Res**, n. 5, p. 160–79, 2012.

ENGELMANN, D. C. **O futuro da gestão de pessoas**: como lidaremos com a geração Y? 2009. Disponível em: <<http://www.rh.com.br/Portal/Mudanca/Artigo/4696/o-futuro-da-gestao-de-pessoas-como-lidaremos-com-a-geracao-y.html>>. Acesso em 01/02/2016.

ERNST, M.; LUCKENBAUGH, D. A.; MOOLCHAN, E. T. et al. Behavioral predictors of substance-use initiation in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, n. 117, p. 2030-9, 2006.

FARAONE, S. V.; BUITELAAR, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, n. 19, p. 353-364, 2010.

FARAONE, S. V. Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. **P&T**, n. 34, p. 678–694, 2009.

FARAONE S. V.; PERLIS, R.H.; DOYLE, A.E.; SMOOLER, J.W.; GORALNICK, J.J.; HOLMGRENMAAND SKLAR, P. Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biol Psychiatry**, v.57, p. 1313-1323, 2005.

FERNANDÉZ, L.C.S. Atentos al déficit de atención (TDAH): Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. **Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra**, v.21, n.5, 2013.

FRIAS, L.; COSTA, A. J. Os equívocos e acertos da campanha “não à medicalização da vida”. **Psicologia em Pesquisa**. UFJF, v. 7, n. 1, p. 3-12, 2013.

FURUKAWA, M. F.; KING, J.; PATEL, V.; HSIAO, C. J.; ADLER-MILSTEIN, J.; JHA, A. K. Despite substantial progress In: EHR adoption, health information exchange and patient engagement remain low in office settings. **Health Aff (Millwood)**, v. 33, n. 9, p. 1672-9, 2014.

GARFINKEL, B. D.; WENDER, P. H.; SLOMAN, L.; O'NEILL, I. Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. **J Am Acad Child Psychiatry**, n. 22, p. 343–348, 1983.

GARFINKEL, B. D.; WEBSTER, C. D.; SLOMAN, L. Methylphenidate and caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction. **Am J Psychiatry**, v. 132, n. 7, p. 723–728, 1975.

GENRO, J. P.; ROMAN, T.; ROHDE, L. A.; HUTZ, M. H. The brazilian contribution to attention-deficit/hyperactivity disorder molecular genetics in children and adolescents. **Genetics and Molecular Biology**, v. 35, p. 4, p. 932-938, 2012.

GLENNY, A. M.; ALTMAN, D. G.; SONG, F.; SAKAROVITCH, C.; DEEKS, J. J.; D'AMICO, R.; BRADBURN, M.; EASTWOOD, A. J. Indirect comparisons of competing interventions. **Health Technology Assessment**, n. 9, p. 26, 2005.

GOMES, M.; VILANOVA, L. C. P. Transtorno de déficit de atenção-hiperatividade na criança e no adolescente: diagnóstico e tratamento. **Rev Neurociên**, v. 7, n. 3, p. 140-4, 1999.

GOODMAN, David W. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvance), a product stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. **PT**, v. 35, n. 5, p. 273-276-282-287, 2010.

GRAEFF, R. L.; VAZ, C. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **Psicologia USP**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 341-361, 2008.

GREVEN, C.U; BRALTEN, J; MENNES, M; O'DWYER, L; VAN HULZEN, K.J; ROMMELSE, N; SCHWEREN, L.J; HOEKSTRA, P.J; HARTMAN, C.A; HESLENFELD, D; OOSTERLAAN, J; FARAONE, S.V; FRANKE, B; ZWIERS, M.P; ARIAS-VASQUEZ, A; BUITELAAR, J.K. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. **JAMA Psychiatry**, v.72, p. 490–99, 2015.

GRILLO, E.; SILVA, R. J. M. da. Manifestações precoces dos transtornos do comportamento na criança e no adolescente. **J Pediatr**, v. 80, n. 2, 2004.

GUAUDARD, A. M. Y. S. Medicina baseada em evidência, uma reflexão. **Com Ciên Saúde**, v. 19, n. 4, p. 297-398, 2008.

HAMDAN, A.C.; PEREIRA, A.P.A. Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas: Considerações Metodológicas. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v.22, n. 3, p. 386-393, 2009.

HARPIN, V. A. The effect of ADHD on life of an individual, their Family and community from preschool to adult life. **Archive Disease of Children**, v. 90, n. 1, p. i2-i7, 2005.

HANWELLA, R.; SENANAYAKE, M.; SILVA, V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 11, n. 176, p. 2011.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. **The Cochrane Collaboration**. Version 5.1.0, march/2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em 01/02/2016.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Assessing risk of bias in included studies (Chapter 8). In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. [Version 5.1.0, march 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <[http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08\\_Bias.pdf](http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08_Bias.pdf)>. Acesso em: 10/09/2015.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003.

HODGKINS, P.; SHAW, M.; COGHILL, D.; HECHTMAN; L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: Complementary treatment options. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, n. 21, p. 477-492, 2012.

HUEDO-MEDINA, T. B.; SÁNCHEZ-MECA, J.; MARIN-MARTINEZ, F.; BOTELLA, J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? **Psychol Methods**, p. 11:193, 2006.

HUESTIS, R. D.; ARNOLD, L. E.; SMELTZER, D. J. Caffeine versus methylphenidate and d-amphetamine in minimal brain dysfunction: A double-blind comparison. **Am J Psychiat**, n. 132, p. 868-870, 1975.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades**. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?coduf=41>>. Acesso em 15/10/2015.

INSTITUTO PARANAENSE DE DESENVOLVIMENTO ECONOMICO E SOCIAL (IPARDES). **Paraná em numeros**. Disponível em: <[http://www.ipardes.gov.br/index.php?pg\\_conteudo=1&cod\\_conteudo=1](http://www.ipardes.gov.br/index.php?pg_conteudo=1&cod_conteudo=1)>. Acesso em 15/10/2015.

ITABORAHY, C. **A ritalina no Brasil: uma década de produção, divulgação e consumo.** 126f. 2009. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2009.

JADAD, A. R.; BOYLE, M.; CUNNINGHAM, C.; KIM, M.; SCHACHAR, R. Treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. Evidence report/technology assessment. RockvilleMd. **Agency For Healthcare Research and Quality.** (AHRQ publication no. 00-E005), 11, 1999.

JADAD, A. R.; MOORE, A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; McQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary. **Control Clin Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JAFARINIA, M.; MOHAMMADI, M. R.; MODABBERNIA, A.; ASHRAFI, M.; KHAJAVI, D.; TABRIZI, M.; YADEGARI, N.; AKHONDZADEH, S. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. **Hum Psychopharmacol Clin Exp**, n. 27, p. 411-418, 2012.

JAMES, R. S.; SHARP, W. S.; BASTAIN, T. M.; LEE, P. P.; WALTER, J. M.; CZARNOLEWSKI, M.; CASTELLANOS, F. X. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, n. 40, p. 1268–1276, 2001.

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. D. O.; CALIL, H. M. Revisão sistemática, meta-análise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p. 242-247, 2005.

KEULERS, E. H.; HENDRIKSEN, J. G.; FERON, F. J.; WASSENBERG, R.; WUISMAN-FRERKER, M. G.; JOLLES, J.; VLES, J. S. Methylphenidate improves reading performance in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid dyslexia: an unblinded clinical trial. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 11, n. 1, p. 21-8, 2007.

LARA, C.; FAYYAD, J.; DE GRAAF R.; KESSLER, R. C.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; ANGERMEYER, M. et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. **Biol Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 46-54, 2009.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 9, p. 820-826, 1997.

LEGNANI, V. N.; ALMEIDA, S. F. C. A construção diagnóstica de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: uma discussão crítica. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 60, n. 1, p. 2-13, 2008.

LIN, D. Y.; KRATOCHVIL, C. J.; XU, W.; JIN, L.; D'SOUZA, D. N.; KIELBASA, W.; ALLEN, A, J. A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Child Adolesc Psychopharmacol**. 24(4):190-200.

LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. (eds). **Systematic reviews and meta-analysis**. 1. ed. Oxford University Press, Oxford University Press, 2008.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 285-288, 2000.

LOUZÃ NETO, M. R. **TDAH ao longo da vida**. Porto Alegre: ArtMed, 2010.

LOUZÃ NETO, M. R.; MATTOS, P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. **J Bras Psiquiatr**, v. 56, n. 1, p. 53-56, 2007.

MAIA, C. R.; STEFFAN, F. S.; MATTOS, P.; POLANCZYK, G. V.; POLANCZYK, C. A.; ROHDE, L. A. The Brazilian policy of withholding treatment for ADHD is probably increasing health and social costs. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, n. 37, p. 67–70, 2015.

MAJ, M. Financial and non-financial conflicts of interests in psychiatry. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v.260, s.2, p. S147–S151, 2010.

MAKRIS, N.; BIEDERMAN, J.; MONUTEAUX, M. C.; SEIDMAN, L. J. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Dev Neurosci**, n. 31, p. 36-49, 2009.

MALLIN, A. J.; TILL, A. Exposure to fluoridated water and attention deficit hyperactivity disorder prevalence among children and adolescents in the United States: na ecological association. **Environmental Health**, v.14, n. 17, 2015.

MANEETON, N.; MANEETON, B.; INTAPRASERT, S.; WOOTTILUK, P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychiatric disease and treatment**, n. 10, p. 1439–49, 2015.

MATTOS, P.; ROHDE, L. A.; POLANCZYK, G. V. ADHD is undertreated in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr**, n. 34, p. 513-6, 2012.

MATTOS, P. **No mundo da lua**: perguntas e respostas sobre transtorno do déficit de atenção com hiperatividade em crianças, adolescentes e adultos. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2010.

MENETTI, S.A.P.P. O comprometimento organizacional da geração Y no setor de conhecimento intensivo. Dissertação (Mestrado). Pós-Graduação em Administração. Universidade Municipal de São Caetano do Sul. São Caetano do Sul, 2013.

MICHANIE, C.; KUNST, G.; MARGULIES, D. S.; YAKHKIND, A. Symptom Prevalence of ADHD and ODD in pediatric population in Argentina. **Journal of Attention Disorder**, v. 11, n. 3, p. 363-7, 2007.

MOHAMMADI, M.; MOHAMMADZADEH, S.; AKHONDZADEH, S. Memantine versus Methylphenidate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, randomized clinical trial. **Iranian Journal of Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 106-114, 2015.

MOHAMMADI, M. R.; HAFEZI, P.; GALEIHA, A.; HAJIAGHAEI, R.; AKHONDZADEH, S. Bupirone versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. **Acta Medica Iranica**, v. 50, n. 11, 2012.

MOHAMMADI, M. R.; KAZEMI, M. R.; EBTAHAL, Z.; REZAZADEH, S. A.; TABRIZI, M.; AKHONDZADEH, S. Amantadine versus methylphenidate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind trial. **Human Psychopharmacology**, v. 25, n. 7-8, p. 560-556, 2010.

MOHAMMADI, M. R.; GHANIZADEH, A.; ALAGHBAND-RAD, J.; TEHRANIDOOST, M.; MESGARPOUR, B.; SOORI, H. Selegiline in Comparison with Methylphenidate in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Children and Adolescents in a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 418-425, 2004a.

MOHAMMADI, M. R.; KASHANI, L.; AKHONDZADEH, S.; IZADIAN, E. S.; OHADINIA, S. Efficacy of theophylline compared to methylphenidate for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a pilot double-blind randomized trial. **J Clin Pharm Ther**, n. 29, p. 139-144, 2004b.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, e1000097. Acesso em 10 fev 2015.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. The PRISMA Group. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, 2009.

MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G. The consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. **Lancet**, n. 357, p. 1191-1194, 2001.

MOHER, D.; JADAD, A. R.; TUGWELL, P. Assessing the quality of randomized controlled trials: current issues and future directions. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, n. 12, p. 195-208, 1996.



MOYSÉS, M. A. A.; COLLARES, C. A. L. A história não contada dos distúrbios de aprendizagem. **Cadernos CEDES**, Campinas, n. 28, p. 31-48, 1992.

MTA COOPERATIVE GROUP. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 56, n. 12, p. 1073-86, 1999.

NAGY, P.; HÄGE, A.; COGHILL, D. R.; CABALLERO, B.; ADEYI, B.; ANDERSON, C. S.; SIKIRICA, V.; CARDO, E. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 22, 2015.

NAIR, V.; MAHADEVAN, S. Randomised controlled study-efficacy of clonidine versus carbamazepine in children with ADHD. **Trop Pediatr**, v. 55, p.116-21, 2009.

NASCIMENTO JÚNIOR, J. M.; ALEXANDRE, R.F.; COSTA, L.H.; SANTANA, R.S.; LUPATINI, E.O.; DOMINGUES, P.H.F.; BIELLA, C.A. Avanços e perspectivas da RENAME após novos marcos legais: o desafio de contribuir para um SUS único e integral. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 6, s.4, p.3354- 71, 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. NICE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. NICE clinical guideline 72. Issued September 2008, last modified March 2013. Available at [www.nice.org.uk/CG72](http://www.nice.org.uk/CG72) [NICE guideline]. Acessado em 10 fev 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents**, 2013. Disponível em: <[www.nice.org.uk/TA098](http://www.nice.org.uk/TA098)>. Acesso em 01/02/2016.

\_\_\_\_\_. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. **NICE clinical guideline 72**. Issued September 2008, last modified March 2013.

NEWCORN, J. H.; KRATOCHVIL, C. J.; ALLEN, A. J.; CASAT, C. D.; RUFF, D. D.; MOORE, R. J.; MICHELSON, D. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. **American Journal of Psychiatr**, n. 165, p. 721-730, 2008.

OLIVEIRA, S. **Geração Y**: Era das Conexões, tempo de Relacionamentos. São Paulo: Clube de Autores, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. 10ª Revisão. 2008. Disponível em: < <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>>. Acesso em 01/02/2016.

OSCAR, G.; BUKSTEIN, M. D. New treatments in ADHD. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Newsletter Series**, v. 1, n. 4, 2008.

OVERTOOM, C. C.; VERBATEN, M. N.; KEMNER, C.; KENEMANS, J. L.; VAN ENGELAND, H.; BUITELAAR, J. K.; VAN DER MOLEN, M. W.; VAN DER GUGTEN, J.; WESTENBERG, H.; MAES, R. A. A.; KOELEGA, H. S. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Behav Brain Res**, n. 145, p. 7–15, 2003.

PALUMBO, D. R.; SALLEE, F. R.; PELHAM JR, W. E.; BUKSTEIN, O. G.; DAVISS, W. B.; McDERMOTT, M. P. The cat study team. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, n. 47, p. 180–188, 2008.

PASTURA, G.; MATTOS, P.; GASPARETTO, E. L.; ARAUJO, A. P. Q. C. Advanced techniques in magnetic resonance imaging of the brain in children with ADHD. **Arq Neuropsiquiatr**, v.69, n.2-A, p.242-252, 2011.

PELHAM, W. E.; ARONOFF, H. R.; MIDLAM, J. K.; SHAPIRO, C. J.; GNAGY, E. M.; CHRONIS, A. M.; ONYANGO, A. N.; FOREHAND, G.; NGUYEN, A.; WAXMONSKY, J. A comparison of ritalin and adderall: efficacy and time-course in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, v. 103, n. e43, 1999a.

PELHAM, W. E.; GNAGY, E. M.; CHRONIS, A. M.; BURROWS-MacLEAN, L.; FABIANO, G. A.; ONYANGO, A. N.; MEICHENBAUM, D. L.; WILLIAMS, A.; ARONOFF, H. R.; STEINER, R. L. A Comparison of morning- only and morning/late afternoon adderall to morning-only, twice-daily, and three times-daily methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Pediatrics**, n. 104, p. 1300–11, 1999b.

PELHAM, W. E.; GREENSLADE, K. E.; VODDE-HAMILTON, M. A.; MURPHY, D. A.; GREENSTEIN, J. J.; GNAGY, E. M.; GUTHRIE, K. J.; HOOVER, M. D.; DAHL, R. E. Relative efficacy of long-acting CNS stimulants on children with attention deficit/hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. **Pediatrics**, v. 86, p. 226–237, 1990.

PEPE, V. L. E.; FIGUEIREDO, T. A.; SIMAS, L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; VENTURA, M. Health litigation and new challenges in the management of pharmaceutical services. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010.

PLISZKA, S. R.; BROWNE, R. G.; OLIVERA, R. L.; WYNNW, S. K. A double-blind, placebo-controlled study of Adderall and methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 39, n. 5, p. 619-26, 2000.

POETA, L. S.; ROSA NETO, F. Estudo epidemiológico dos sintomas do Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e transtornos de comportamento em escolares da rede pública de Florianópolis usando a EDAH. **Revista Brasileira Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 150-5, 2004.

POLANCZYK, G. V.; SALUM, G. A.; SUGAYA, L. S.; CAYE, A.; ROHDE, L. A. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 345–365, 2015.

POLANCZYK, G. V.; WILLCUTT, E. G.; SALUM, G. A.; KIELING, C.; ROHDE, L. A. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 2, p. 434–442, 2014.

POLANCZYK G.; JENSEN P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, n. 17, p. 245–60, 2012.

POLANCZYK, G.; ROHDE, L. A.; SZOBOT, C.; SCHMITZ, M.; MONTIEL-NAVA, C.; BAUERMEISTER, J. J. ADHD treatment in Latin America and the Caribbean. **Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 6, p. 721-2, 2008.

POLANCZYK, G.; LIMA, M. S.; HORTA, B. L.; BIEDERMAN, J.; ROHDE, L. A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. **Am J Psychiatry**, n. 164, p. 942-48, 2007.

RAJWAN, E.; CHACKO, A.; MOELLER, M. Nonpharmacological interventions for preschool ADHD: State of the evidence and implications for practice. **Professional Psychology: Research and Practice**, v.43, n.5, p.520-526, 2012.

REIFF, M. I.; TIPPINS, S. ADHD: a complete and authoritative guide. Elk Grove Village, Ill, **American Academy of Pediatrics**. 2004.

REVIEW MANAGER (REVMAN). The Nordic Cochrane Centre. [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: **The Cochrane Collaboration**, 2012. Disponível em: <<http://tech.cochrane.org/revman/about-revman-5>>. Acesso em 01/02/2016.

RITALINA®. **Bula**. Novartis Biociências S/A. Disponível em: <[www.bulas.med.br/index](http://www.bulas.med.br/index)>. Acesso em 01/02/2016.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Meta-análise: um guia prático. **HCPA**, v. 30, n. 4, p. 435-446, 2010.

ROHDE, L. A.; HALPERN, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p. S61-S70, 2004.

ROHDE, L. A.; MIGUEL FILHO, E. C.; BENTTI, L.; GALLOIS, C.; KIELING, C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 3, p. 124-131, 2004.

ROHDE, L. A.; BARBOSA, G.; TRAMONTINA, S.; POLANXZYK, G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. II, p. 7-11, 2000.

ROHDE, L. A.; BENCZIK, E. B. P. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. O que é? Como ajudar? Porto Alegre: Artmed, 1999.

ROSKELL, N. S.; SETYAWAN, J.; ZIMOVETZ, E. A.; HODGKINS P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. **Curr Med Res Opin**, n. 30, p. 1673–85, 2014.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SANGAL, R. B.; OWENS, J.; ALLEN, A. J., SUTTON, V.; SCHUH, K.; KELSEY, D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. **Sleep**, n. 29, p. 1573–1585, 2006.

SANTANA, R. S.; JESUS, E. M. S.; SANTOS, D. G.; LYRA JÚNIOR, D. P.; LEITE, S. N.; SILVA, W. B. Indicadores da seleção de medicamentos em sistemas de saúde: uma revisão integrativa. **Rev Panam Salud Publica**, v. 35, n. 3), p. 228–34, 2014.

SANTISTEBAN, J. A.; STEIN, M. A.; BERGMAME, L.; GRUBER, R. Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, v. 28, n. 9, p. 825–33, 2014.

SANTOS; C. F.; ARIENTE, M.; DINIZ, M. V. C. O processo evolutivo entre as gerações X, Y e baby boomers. **Seminários em Administração**, Faculdade de Administração e Artes de Limeira, 2011.

SEIXAS, M.; WEISS, M.; MÜLLER, U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 6, p. 753–765, 2012.

SEPÚLVEDA, D. R.; THOMAS, L. M.; MCCABE, S. E.; CRANFORD, J. A.; BOYD, C. J.; TETER, C. J. Misuse of prescribed stimulant medication for adhd and associated patterns of substance use: preliminary analysis among college students. **J Pharm Pract**, v. 24, n. 6, p. 551-560, 2011.

SCHWARTZ, S.; CORRELL, C. U. Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 2, 2014.

SCHMITT, J.; ROMANOS, M. Prenatal and perinatal risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 166, n. 11, 2012.

SCHMITZ, M.; POLANCZYK, G.; ROHDE, L.A.P.; TDAH: remissão na adolescência e preditores de persistência em adultos. **J Bras Psiquiatr**, v. 56, n. 1, p. 25-9, 2007.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. For the CONSORT Group. **BMJ**, v. 340, n. c332, 2010.

SERRA PRAT, M.; ESPALLARGUES CARRERAS, M. Metaanálisis de ensayos clínicos. **Pharmaceutical Care España**, n. 2, p. 83-92, 2000.

SONG, F.; ALTMAN, D. G.; GLENNY, A. M.; DEEKS, J. J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. **BMJ**, n. 325, p. 472-475, 2003.

SHIMAZAWA, R., IKEDA, M. Conflicts of interest in psychiatry: Strategies to cultivate literacy in daily practice. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v.68, p. 489-497, 2014.

SONG, F.; XIONG, T.; PAREKH-BHURKE, S.; LOKE, Y. K.; SUTTON, A. J.; EASTWOOD, A. J.; HOLLAND, R.; CHEN, Y. F.; GLENNY, A. M.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. **BMJ**, n. 343, p. d4909, 2011.

SONG, F.; LOKE, Y. K.; WALSH, T.; GLENNY, A. M.; EASTWOOD, A. J.; ALTMAN, D. G. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. **BMJ**, n. 338, p. b1147, 2009.

SONUGA-BARKE, E. J. S. BRANDEIS, D.; CORTESE, S.; DALEY, D.; FERRIN, M.; HOLTSMANN, M.; STEVENSON, J.; DANCKAERTS, M Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. **Am J Psychiatry**, v. 170, p.275-289, 2013.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arqu Bras Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 229-238, 2009.

STEIN, M. A.; WALDMAN, I. D.; CHARNEY, E.; ARYAL, S.; SABLE, C.; GRUBER, R.; NEWCORN, J. H. Dose effects and comparative effectiveness of extended release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts. **J Child and Adolesc Psychopharmacol**, v. 21, n. 6, p. 581–588, 2011.

STOREBØ, O.; JAKOB, K.; HELLE, B.; RAMSTAD, E.; MOREIRA-MAIA, C. R.; HOLMSKOV, M.; SKOOG, M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. **BMJ**, 2015, p. 351.

STUHEC, M.; MUNDA, B.; SVAB, V.; LOCATELLI, I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. **J Affect Disord**, v. 178, p. 149–59, 2015.

SURMAN, C. B. H. **Improving outcomes by improving adherence**. 2008. Disponível em: <[www.medscape.com/viewarticle/570396](http://www.medscape.com/viewarticle/570396)>. Acesso em 01/02/2016.

TAPHAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. Seminar. *The Lancet*. Published online September 17, 2015.

TAPSCOTT, D. **A hora da geração digital**. Trad. Marcello Lino. Rio de Janeiro: Agir Negócios, 2010.

TELFORD, C.; GREEN, C.; LOGAN, S.; LANGLEY, K.; THAPAR, A.; FORD, T. Estimating the costs of ongoing care for adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, n. 48, p. 337–344, 2013.

THAPAR, A., COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**. Published online September 17, 2015.

THE COCHRANE COLLABORATION. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0*. Oxford, England, Higgins JPT, Green S, editors. 2011.

THOMAS, R.; SANDERS, S.; DOUST, J.; BELLER, E.; GLASZIOU, P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 994-1001, 2015.

UMAN, L. S. Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.

VELOSO, E. F. R.; SILVA, R. C.; DUTRA, J. S. Gerações e carreira: a relação entre as percepções sobre carreiras inteligentes e sobre crescimento profissional nas organizações. **XXXV Encontro da ANPAD**. Rio de Janeiro. 4-7 set 2011.

VENTURA, M.; SIMAS, L.; PEPE, V.L.E.; SCHRAMM, F.R. Judicialization of the right to health, access to justice and the effectiveness of the right to health. *Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 20, n. 1, p. 77-100, 2010.

VENVANSE®. **Bula.** Disponível em: <[http://www.shire.com.br/PDF/Venvanse\\_20120523\\_Bula%20do%20Paciente.pdf](http://www.shire.com.br/PDF/Venvanse_20120523_Bula%20do%20Paciente.pdf)>. Acesso em 01/02/2016.

VIEIRA, F.F.; ZUCCHI, P. Demandas judiciais e assistência terapêutica no sistema único de saúde. *Rev Assoc Med Bras*, v. 55, n. 6, p. 672-83, 2009.

VILLALBA, L. D. P. P. Safety Review: Sudden death with drugs used to treat ADHD. In: Anders T, Sharfstein S. *ADHD Drugs*, n. 28, 2006.

WANG, Y., ZHENG, Y., DU, Y., SONG, D. H., SHIN, Y. J., CHO, S. C., KIM, B.N., AHN, D.H., MARQUEZ-CARAVEO, M.E., GAO, H., WILLIAMS, D.H., LEVINE, L.R. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind comparison trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v.41, p.222-230, 2007.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Rev Ass Med Brasil*, v. 46, n. 3, p. 237-41, 2000.

WASCHBUSCH, D. A.; PELHAM, J. R.; WILLIAM, E.; WAXMONSKY, J.; JOHNSTON, C. Are there placebo effects in the medication treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr*, n. 30, p. 158-168, 2009.

WEISS, G.; MINDE, K.; DOUGLAS, V.; WERRY, J.; SYKES, D. Comparison of the effects of chlorpromazine, dextroamphetamine and methylphenidate on the behaviour and intellectual functioning of hyperactive children. *Can Med Assoc J*, n. 104, p. 20-25, 1971.

WIESEGGER, G.; KIENBACHER, C.; PELLEGRINI, E.; SCHEIDINGER, H.; VESELY, C.; BANGERL, W. et al. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders. *Neuropsychiatry*, v. 21, n. 3, p. 187-206, 2007.

WINTERSTEIN, A. G.; GERHARD, T.; SHUSTER, J.; JOHNSON, M.; ZITO, J. M.; SAIDI, A. Cardiac Safety of Central Nervous System Stimulants in Children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, v. 120, n. 6, p. 1494-501, 2007.

WINTERSTEIN, A.G.; GERHARD, T.; KUBILIS, P.; SAIDI, A.; LINDEN, S.; BOARD, S.C.; ZITO, J.; SHUSTER, J. J.; OLFSON, M. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ*, v. 345:e4627, 2012.

WIGAL, S.B; MCGOUGH, J.J; MCCRACKEN, J.T; BIEDERMAN, J; SPENCER, T.J; POSNER, K.L; WIGAL, T.L; KOLLINS, S.H; CLARK, T.M; MAYS, D.A; ZHANG, Y; TULLOCH, S.J. A Laboratory School Comparison of Mixed Amphetamine Salts Extended Release (Adderall XR®) and Atomoxetine (Strattera®) in School-Aged Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Attention Disorders**, v.9, n. 1, p. 275-289, 2005.

WIGAL S, SWANSON JM, FEIFEL D, SANGAL RB, ELIA J, CASAT CD, ZELDIS JB, CONNERS CK. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.43, p.1406–1414, 2004.

WOLRAICH, M. L.; WIBBELSMAN, C. J.; BROWN, T. E. et al. Attention-deficit/hyperactivity, disorder Among Adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. **Pediatrics**, n. 115, p. 1734-46, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Model list of essential medicines**. 19th List (April 2015) (Amended August 2015). Disponível em <[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)>. Acesso em 01/02/2016.

ZAMETKIN, A.; RAPOPORT, J. L.; MURPHY, D. L.; LINNOILA, M.; KAROUM, F.; POTTER, W. Z.; ISMOND, D. Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. II. Plasma and urinary monoamine findings after treatment. **Arch Gen Psychiatry**, v. 42, n. 10, p. 969-73, 1985.

ZARINARA, A. R.; MOHAMMADI, M. R.; HAZRATI, N.; TABRIZI, M.; REZAZADEH, A. S.; REZAIE, F.; AKHONDZADEH, S. Venlafaxine versus methylphenidate in pediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. **Hum Psychopharmacol**, v. 25, n. 7–8, p. 530–535, 2010.



# APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### REVISÃO SISTEMÁTICA - DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE ESTRATÉGIAS DE BUSCA

#### **PUBMED**

##### Advanced search

**#1** (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

**#2** (attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract] OR adhd[Title/Abstract]) OR attention deficit disorder[Title/Abstract])

**#1 AND #2**

#### **THE COCHRANE LIBRARY**

##### Advanced search

**#1** (clinical trial or random\$ or random allocation):ti,ab,kw

**#2** ("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd"):ti,ab,kw

**#1 AND #2**

#### **IPA – INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS**

##### Advances search

##### All fields

(clinical trial or randomized or random allocation) AND (attention deficit disorder or attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit-hyperactivity disorders or adhd)

**EMBASE**Advanced searchAll fields

("clinical trial" or randomized or "random allocation") AND ("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**SCIENCE DIRECT**Expert search

TITLE-ABS-KEY("clinical trial") AND TITLE-ABS-KEY("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**SCOPUS**Advanced search

TITLE-ABS-KEY("clinical trial") AND ("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**WEB OF SCIENCE**Advanced search

TS=(clinical trial or randomized or random allocation) AND TS=("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**SCIELO**Todos os índices

("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**LILACS**Todos os índices

("attention deficit disorder" or "attention deficit hyperactivity disorder" or "attention deficit-hyperactivity disorders" or "adhd")

**PSYCOInfo**Advanced search – In abstract

("attention deficit disorder") AND ("randomized controlled trials")

## APÊNDICE 2

### TABELAS PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS

Tabela 1 – Características dos estudos

Estudo/ Tratamento	Desenho do estudo	Local do estudo (centros)	País de Origem	Financiamento do estudo pela Indústria farmacêutica (Sim/Não/Não Claro)	Autores com conflitos de interesse (Sim/Não/Não Claro)

Tabela 2 – Dados da população dos estudos

Estudo/ Tratamento	Tamanho da amostra (n)	Idade	Sexo	Critério diagnóstico	Apresentação do TDAH	Comorbidades

Tabela 3 – Dados do tratamento farmacológico realizado

Estudo/ Tratamento	Duração do estudo	Medicamentos previos	Posologia	Exclusão de não respondedores (Sim/Não)

Tabela 4 – Dados das medidas de eficácia dos medicamentos utilizados

Estudo/ Tratamento	Medidas psicométricas utilizadas	Medidas psicométricas utilizadas	Medidas psicométricas utilizadas

Tabela 5 – Dados de segurança dos medicamentos utilizados (eventos adversos)

Estudo/ Tratamento	Qualquer evento adverso	Evento adverso 1	Evento adverso 2	Evento adverso .....

## APÊNDICE 3

## ESTUDOS EXCLUIDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA

AUTOR / ANO	TÍTULO
<b>MOTIVO: Impossibilidade de coletar dados ou dados incompletos</b>	
Moharreri et al., 2013	Double-blind randomized comparison of efficacy and side effects of Bupropion versus methyl phenidate for children with ADHD
Conners et al., 1972	Magnesium Pemoline and Dextroamphetamine: A Controlled Study in Children with Minimal Brain Dysfunction
Greenberg et al., 1975	Clinical effects of imipramine and methylphenidate in hyperactive children
Sudarmadj et al., 2009	Improvement of cognitive function in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment by methylphenidate (MPH) of elementary school students at Bantul District, Yogyakarta Special Regency
Tervo et al., 2002	Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i>
Weiss et al., 2007	Once-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparison to immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
<b>MOTIVO: Não disponível na íntegra</b>	
Kelsey et al., 2005	Morning-versus evening-dosed atomoxetine: effects on core ADHD symptoms.
<b>MOTIVO: Não é ensaio clínico randomizado duplo-cego</b>	
Cubillo et al., 2012	Shared and Drug-Specific Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Inhibitory Brain Dysfunction in Medication-Naive ADHD Boys
Rapoport et al., 1974	Imipramine and Methylphenidate Treatments of Hyperactive Boys A Double-Blind Comparison
Ajibola et al., 1995	Differential effects of methylphenidate and self-reinforcement on attention-deficit hyperactivity disorder
Balazs et al., 2011	Methylphenidate treatment and dyskinesia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Baldwin et al., 2004	Effect of methylphenidate on time perception in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Brackenridge et al., 2011	An examination of the effects of stimulant medication on response inhibition: a comparison between children with and without attention deficit hyperactivity disorder
Buitelaar et al., 2004	A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD
Carôlo, 2009	Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: mais que um manual Attention-deficit hyperactivity disorder: more than a handbook
Chertin et al., 2007	Treatment of Nocturnal Enuresis in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Clarke et al., 2002	EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Clarke et al., 2005	Effects of methylphenidate on EEG coherence in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder
Gronlund et al., 2007	Visual function and ocular features in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, with and without treatment with stimulants
Jensen, 1999	A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder
Jensen e Arnold, 2004	National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

**MOTIVO: Não é ensaio clínico randomizado duplo-cego - continuação**

Johnson et al., 2008	Dissociation in response to methylphenidate on response variability in a group of medication naive children with ADHD
Jonkman et al., 2004	Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children
Keage et al., 2008	ERP indices of working memory updating in AD/HD: differential aspects of development, subtype, and medication
Kempton et al., 1999	Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children
Klein et al., 2002	Effects of methylphenidate on saccadic responses in patients with ADHD
Escobar et al., 2005	Atomoxetine safety and efficacy in children with attention deficit/hyperactivity disorder: Initial phase of 10-week treatment in a relapse prevention study with a Spanish sample
Kratochvil et al., 2007	Emotional expression during attention-deficit/hyperactivity disorders treatment: initial assessment of treatment effects. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i>
Mayes e Bixler, 1993	Reliability of global impressions for assessing methylphenidate effects in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Perceptual and motor skills
Tirosh et al., 1993	Predictive value of placebo methylphenidate
Corkum et al., 1999	Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication
Dodangi et al., 2011	Duloxetine in comparison with methylphenidate in treatment of adolescents with ADHD
Rubio-Morell et al., 2008	Neuropsychological assessment of the effectiveness of OROS-methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder
Barrickmann et al., 1991	Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial
Boellner et al., 2006	Modafinil in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A preliminary 8-week, open-label study
Winsberg et al., 1974	Dextroamphetamine and methylphenidate in the treatment of hyperactive-aggressive children.
Conners et al., 1972	Magnesium pemoline and dextroamphetamine: a controlled study in children with minimal brain dysfunction
Galand et al., 2010	The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study
Groen et al., 2009	Methylphenidate improves diminished error and feedback sensitivity in ADHD: An evoked heart rate analysis
Groom et al., 2009	Effects of motivation and medication on electrophysiological markers of response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Ironside et al., 2009	Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Jonkman et al., 2000	Attentional capacity, a probe ERP study: differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate
Carlson et al., 2002	Single and combined effects of methylphenidate and behavior therapy on the classroom performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder
Michelson et al., 2001	Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study
Pelham Jr et al., 2001	Effects of methylphenidate and expectancy on performance, self-evaluations, persistence, and attributions on a social task in boys with ADHD
Silva et al., 2005	Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting
Stein et al., 2003	A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Pediatrics</i> [serial on the Internet]
Yang et al., 2012	Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: A randomized controlled trial
De Jong, 2010	The effects of atomoxetine on cognitive control in ADHD and RD

<b>MOTIVO: Não é ensaio clínico randomizado duplo-cego - continuação</b>	
Connor et al., 2010	Effects of guanfacine extended release in children aged 6 to 12 years with oppositional symptoms and a diagnosis of attention-deficit/ hyperactivity disorder
Ermer e Martin, 2010	Low variability in exposure to d-amphetamine in children and adults after administration of lisdexamfetamine dimesylate
Findling et al., 2001a	Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall
Findling et al., 2001b	Developmental aspects of psychostimulant treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder
Gross, 1975	Caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction of hyperkinetic syndrome
Rosello et al., 2002	The course of behaviour changes in children with attention deficit and hyperactivity after drug treatment
<b>MOTIVO: Não atendem critérios de inclusão (identificado na leitura na íntegra)</b>	
Kheyfets et al., 2010	Clinical efficacy of tenoten for children in treatment of attention deficit and hyperactivity disorder.
Hao e Cui, 2005	Efficacy of olanzapine versus methylphenidate treatment for childhood hyperkinetic syndrome
Khodadust et al., 2012	Comparison of two brands of methylphenidate (Stimdate(registered trademark) vs. Ritalin(registered trademark)) in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, randomized clinical trial
Doepfner et al., 2011	The CoMeCo-trial: Comparison of the efficacy of two methylphenidate preparations for children and adolescents with ADHD in a natural setting
Silva et al., 2008	Treatment of children with attention-deficit/hyperactivity: results of a randomized, multicenter, double-blind, crossover study of extended-release dexmethylphenidate and D,L-methylphenidate and placebo in a laboratory classroom setting
Rapoport et al., 1975	New drug trials in attention deficit disorder
Stolberg, 2002	Preschool meds: the first clinical trial examining the effects of generic Ritalin on 3- to 5-year-old subjects raises questions not only about the safety of the drug but also about the ethics of testing on ever younger brains
Tsang et al., 2011	A randomized controlled trial investigation of a non-stimulant in attention deficit hyperactivity disorder (ACTION): rationale and design
J Nat Med Assoc, 2008	Guanfacine effective for attention-deficit/hyperactivity disorder, but side effects are significant
Prescrire Int, 2011	Growth retardation
Ginsberg, 2003	Selegiline Patch Effective for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents
Ghanizadeh, 2009	Methylphenidate improves response inhibition but not reflection-impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
DuPaul et al., 2012	Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD.
Garfinkel et al., 1986	Neuroendocrine and cognitive responses to amphetamine in adolescents with a history of attention deficit disorder
Hester et al., 2010	The Effects of Modafinil Treatment on Neuropsychological and Attentional Bias Performance During 7-Day Inpatient Withdrawal From Methamphetamine Dependence
Hunt et al., 2012	Effects of diurnal variation on the Test of Variables of Attention performance in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder
Merk et al., 2000	The EEG consistency index as a measure of ADHD and responsiveness to medication. Applied Psychophysiology Biofeedback.
Niederhofer, 2012	Treating ADHD with Agomelatine



**MOTIVO: Não atendem critérios de inclusão (identificado na leitura na íntegra) – cont**

Wilson et al., 2006	Effect of extended release stimulant-based medications on neuropsychological functioning among adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
Ghanizadeh, Haghgha 2012	Nortriptyline for treating enuresis in ADHD-a randomized double-blind controlled clinical trial
Gulley, Northup, 1997	Comprehensive school-based behavioral assessment of the effects of methylphenidate.
Lerer et al., 1979	Handwriting deficits in children with minimal brain dysfunction: effects of methylphenidate (Ritalin) and placebo
Rapoport et al., 1978	Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys
Simonoff et al., 2012	Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability
Sinzig et al., 2007	Long-acting methylphenidate has an effect on aggressive behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Sumner et al., 2006	Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis
Cotton e Rothberg, 1988	Methylphenidate v. placebo--a randomised double-blind crossover study in children with the attention deficit disorder
Tillery et al., 2000	Effects of methylphenidate (Ritalin) on auditory performance in children with attention and auditory processing disorders
Pataki et al., 1993	Side effects of methylphenidate and desipramine alone and in combination in children
Rapport et al., 1993	Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function
Lewis e Young, 1975	Deanol and methylphenidate in minimal brain dysfunction. Clinical pharmacology and therapeutics
Casat et al., 1995	Methylphenidate effects on a laboratory aggression measure in children with ADHD
Biederman et al., 2006	A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder
Jain et al., 2011	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: A post hoc analysis
Sonuga-Barke et al., 2009b	Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control.
Sumner et al., 2010	Does placebo response differ between objective and subjective measures in children with attention-deficit/hyperactivity disorder?
Vitiello et al., 2001	Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: Lessons from the MTA
Wigal et al., 2010	Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Sex and age effects and effect size across the day
Childress et al., 2010	The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children aged 6-12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind, placebo-controlled trial
Riggs et al., 2011	Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders
Svanborg et al., 2009a	Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents

**MOTIVO: Não atendem critérios de inclusão (identificado na leitura na íntegra) – cont**

Svanborg et al., 2009b	Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naive Swedish children and adolescents
Wilens et al., 2012	A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder
Sadramely et al., 2011	The effect of bupropion in treating attention deficit hyperactivity disorder in 6-17 year old children and adolescents in Isfahan
Kollins et al., 2011	Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD.
Brown et al., 1985	Methylphenidate and cognitive therapy: A comparison of treatment approaches with hyperactive boy
Wong e Stevens, 2012	The effects of stimulant medication on working memory functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder
Armenteros et al., 2007	Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled pilot study
<b>MOTIVO: Não medem eficácia e segurança</b>	
Banaschewski et al., 2013	Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Castellanos et al., 1996	Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder
England et al., 2011	L-Dopa improves Restless Legs Syndrome and periodic limb movements in sleep but not Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in a double-blind trial in children
Ghuman et al., 2007	Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS)
Hidas et al., 2011	Oral health status, salivary flow rate and salivary quality in children, adolescents and young adults with ADHD
Kemner et al., 2004	Sources of auditory selective attention and the effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Kollins et al., 1998	Discriminative and participant-rated effects of methylphenidate in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
McIntyre et al., 1981	Computer analyzed EEG in amphetamine-responsive hyperactive children
Nikles et al., 2006	An n-of-1 trial service in clinical practice: Testing the effectiveness of stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder
Nikles et al., 2007	Long-term changes in management following n-of-1 trials of stimulants in attention-deficit/hyperactivity disorder
Rapport et al., 2002	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and methylphenidate: a dose-response analysis and parent-child comparison of somatic complaints
Schimidt, 1994	Effect of dextroamphetamine and methylphenidate on calcium and magnesium concentration in hyperactive boys
Sonuga-Barke 2009a	Measuring methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder: How are laboratory classroom-based measures related to parent ratings?
Brown et al., 1988	Patterns of compliance in a treatment program for children with attention deficit disorder
Charach et al., 2004	Stimulant treatment over five years: Adherence, effectiveness, and adverse effects
Denney e Rapport, 1999	Predicting methylphenidate response in children with ADHD: Theoretical, empirical, and conceptual models
Desonneville et al., 1994	Methylphenidate and Information-Processing .1. Differentiation between Responders and Nonresponders .2. Efficacy in Responders
Fine et al., 1989	Active drug placebo trial of methylphenidate--a clinical service for children with an attention deficit disorder

**MOTIVO: Não medem eficácia e segurança** - continuação

Whalen et al., 1981	Teacher response to the methylphenidate (ritalin) versus placebo status of hyperactive boys in the classroom
Shafritz et al., 2004	The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder
<b>MOTIVO: Resultados publicados em dois artigos</b>	
Akhondzadeh et al., 2008	A clinical trial of modafinil treatment in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind and randomized trial
Wehmeier et al., 2010	Does atomoxetine improve executive function and inhibitory control as measured by an objective computer-based test? A randomized placebo-controlled study
Childress et al., 2010	The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children aged 6-12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind, placebo-controlled trial
Doepfner et al., 2011	The CoMeCo-trial: Comparison of the efficacy of two methylphenidate preparations for children and adolescents with ADHD in a natural setting.
Findling et al., 2011	Long-term safety of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder
Gasior et al., 2012	Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase 3, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized study in Europe
Martenyi et al., 2006	Atomoxetine in the treatment of psychostimulant-naive children and adolescents with ADHD: a 6-week, randomized, placebo-controlled trial in Russia
McGough et al., 2012	Sex subgroup analysis of treatment response to lisdexamfetamine dimesylate in children aged 6 to 12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder
Muniz et al., 2010	Extended-release dexmethylphenidate 30mg improves late-day Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptom control in children with ADHD: A randomized, double-blind crossover study
Soutullo et al., 2012	Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder
Wiebe et al., 2010	Sleep and emotional reactivity to extended release dexmethylphenidate versus mixed amphetamine salts: A double-blind, placebo controlled study
Wilens et al., 2009	Before-school ADHD symptoms and functioning in youth treated with the methylphenidate transdermal patch (MTS)
Wilens et al., 2010b	A study of the coadministration of guanfacine extended release and a psychostimulant for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Design and rationale
Gasior et al., 2010	Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder
Pliszka et al., 1999	Comparing adderall methylphenidate in ADHD
Bedard et al., 2014	Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder
Coghill et al., 2014	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial
Dittman et al., 2014	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in child and adolescent subgroups from a head-to-head, double-blind, randomized trial in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder
Cubillo et al., 2010	Differential effects of methylphenidate and atomoxetine in brain activation during a time discrimination task in medication naive children with ADHD
Cubillo et al., 2011	Differential effects of methylphenidate and atomoxetine on brain activation in medication-naive children with ADHD

## APÊNDICE 4

### QUESTIONÁRIO ENVIADO AOS MUNICÍPIOS PARA VERIFICAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DO TDAH NAS REMUME

#### Pesquisa sobre medicamentos para TDAH

Olá! Estamos solicitando a todos os municípios do Paraná o preenchimento do formulário abaixo. Os dados farão parte de um estudo em parceria com o Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR para a tese de doutorado intitulada "Evidências no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes e análise de dados do estado do Paraná". Todas as informações serão mantidas em sigilo. O objetivo geral será "avaliar a efetividade e segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em crianças e adolescentes e levantamento dos dados de prescrição e dispensação no estado do Paraná". Contamos com a colaboração de todos.

Departamento de Assistência Farmacêutica - SESA/PR

\*Obrigatório

**1) Município \***

**2) Farmacêutico responsável pelo preenchimento \***

**3) O município disponibiliza algum dos medicamentos abaixo para o tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes? \***

(assinale mais de uma alternativa, se necessário)

- Metilfenidato
- Lisdexanfetamina
- Nunca houve fornecimento de nenhum dos medicamentos acima citados pelo município
- Outro:

**4) Caso o município disponibilize METILFENIDATO para TDAH em crianças e adolescentes, qual a forma de disponibilização?**

(essa questão se refere ao METILFENIDATO em qualquer uma de suas apresentações)

- Está padronizado na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) com protocolo clínico definindo os critérios de inclusão e avaliação do tratamento.
- Está padronização na REMUME sem protocolo clínico

- Não está padronizado na REMUME e a disponibilização é feita em caráter administrativo
- O atendimento é feito apenas em cumprimento a determinação judicial
- Outro:

**5) Caso o município disponibilize LISDEXANFETAMINA para TDAH em crianças e adolescentes, qual a forma de disponibilização?**

(essa questão se refere à LISDEXANFETAMINA em qualquer uma de suas apresentações)

- Está padronizado na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) com protocolo clínico definindo os critérios de inclusão e avaliação do tratamento.
- Está padronização na REMUME sem protocolo clínico
- Não está padronizado na REMUME e quando há solicitação a disponibilização é feita em caráter administrativo
- O atendimento é feito apenas em cumprimento à determinação judicial
- Outro:

**6) No caso de elaboração de protocolo clínico, qual a literatura utilizada como referência (fonte de evidências científicas)?**

(descreva aqui livros, artigos, compêndios, entre outras fontes de informação utilizadas)

**7) Caso o município disponibilize METILFENIDATO para TDAH em crianças e adolescentes, qual a data da sua primeira dispensação?**

(essa questão se refere ao METILFENIDATO em qualquer uma de suas apresentações)

**8) Caso o município disponibilize METILFENIDATO para TDAH em crianças e adolescentes, qual a quantidade dispensada em 2014?**

(essa questão se refere ao METILFENIDATO em qualquer uma de suas apresentações)

**9) Caso o município disponibilize METILFENIDATO para TDAH em crianças e adolescentes, quantos pacientes recebem atualmente este medicamento?**

(essa questão se refere ao METILFENIDATO em qualquer uma de suas apresentações)

**10) Caso o município disponibilize LISDEXANFETAMINA para TDAH em crianças e adolescentes, qual a data da sua primeira dispensação?**

(essa questão se refere à LISDEXANFETAMINA em qualquer uma de suas apresentações)

**11) Caso o município disponibilize LISDEXANFETAMINA para TDAH em crianças e adolescentes, quantos pacientes recebem atualmente este medicamento?**

(essa questão se refere à LISDEXANFETAMINA em qualquer uma de suas apresentações)

**12) Caso o município disponibilize LISDEXANFETAMINA para TDAH em crianças e adolescentes, qual a quantidade dispensada em 2014?**

(essa questão se refere à LISDEXANFETAMINA em qualquer uma de suas apresentações)

**13) Assinale, entre as opções abaixo, os medicamentos disponibilizados para TDAH em crianças e adolescentes em 2014.**

- Metilfenidato 10 mg
- Metilfenidato 10 mg Liberação Prolongada
- Metilfenidato 20 mg Liberação Prolongada
- Metilfenidato 30 mg Liberação Prolongada
- Metilfenidato 40 mg Liberação Prolongada
- Metilfenidato 18 mg
- Metilfenidato 36 mg
- Metilfenidato 54 mg
- Lisdexanfetamina 30 mg
- Lisdexanfetamina 50 mg
- Lisdexanfetamina 70 mg
- Outro:

Enviar

*Nunca envie senhas em Formulários Google.*

Powered by

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.  
Denunciar abuso - Termos de Serviço - Termos Adicionais

# ANEXOS

## ANEXO A

**VERSÃO EM PORTUGUÊS PARA USO NO BRASIL DO INSTRUMENTO MTA-  
SNAP-IV DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DO TDAH**

NOME: \_\_\_\_\_

SÉRIE: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

*Para cada item, escolha a coluna que melhor descreve o (a) aluno (a) (MARQUE UM X):*

	Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (p. ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado				
12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma				
14. Não pára ou freqüentemente está a "mil por hora".				



	<b>Nem um pouco</b>	<b>só um pouco</b>	<b>bastante</b>	<b>demais</b>
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex. mete-se nas conversas / jogos).				

## ANEXO B

**PARECER DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM  
SERES HUMANOS – PARTE 1**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes no Estado do Paraná

**Pesquisador:** Suzane Virtuoso

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 34879614.5.0000.0102

**Instituição Proponente:** Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** solicitação de correção dos Objetivos e Métodos pelo CEP Hospital do Trabalhador

**Justificativa:** Envio as correções no Objetivo Geral e Metodologia conforme solicitação do CEP do

**Data do Envio:** 07/11/2014

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 909.411

**Data da Relatoria:** 16/12/2014

**Apresentação da Notificação:**

A pesquisadora apresenta uma alteração ao projeto original em razão de uma solicitação feita pelo CEP do Hospital do Trabalhador/SES/PR.

**Objetivo da Notificação:**

Adequar objetivo e metodologia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se aplica.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

As alterações realizadas estão adequadas às solicitações recomendadas.

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 280

**Bairro:** 2º andar

**UF:** PR

**Telefone:** (41)3360-7259

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 80.060-240

**E-mail:** cometica.saude@ufpr.br

## PARECER DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – PARTE 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 909.411

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As alterações realizadas estão adequadas às solicitações recomendadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CURITIBA, 11 de Dezembro de 2014

---

Assinado por:  
IDA CRISTINA GUBERT  
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 280

Bairro: 2ª andar

UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br