

Relatório de **recomendação**

Nº 601
MARÇO/2021

M E D I C A M E N T O

Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemã Oswaldo Cruz (UATS/HAOC)

Jessica Yumi Matuoka (UATS/HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Júnior (UATS/HAOC)

Patrícia do Carmo Silva Parreira (UATS/HAOC)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário;

articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálises	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	26
Figura 2. Escores na escala de lowa Conners' para desatenção e hiperatividade avaliada por professores e pais no início do estudo e nas semanas 1 a 3 (fonte: Findling et al., 2006).	35
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelo RISK OF BIAS 2.0.	46
Figura 4. Rede de comparações para o desfecho de melhora clínica.	47
Figura 5. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de melhora clínica.	47
Figura 6. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais.	49
Figura 7. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA DIFERENTES APRESENTAÇÕES DE METILFENIDATO.	19
Quadro 2. Apresentação de preços disponíveis para lisfexanfetamina.	21
Quadro 3. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO.	22
Quadro 4. Estratégias de busca por base de dados.	22
Quadro 5. Lista de estudos incluídos na revisão Sistemática.	26
Quadro 6. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de melhora clínica.	48
Quadro 7. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho de melhora clínica.	48
Quadro 8. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais.	50
Quadro 9. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho de eventos adversos gerais.	51
Quadro 10. Elementos da avaliação econômica.	53
Quadro 11. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTOS DOS TRATAMENTOS.	55
Quadro 12. Estimativa da população Elegível para o caso base.	57
Quadro 13. CENÁRIOS CONSIDERADOS No caso base da ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	58
Quadro 14. Estimativa da população de 6 - 17 anos com tDAH no brasil de 2021 a 2025.	59
Quadro 15. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH em uso de tratamento medicamentoso DE 2021 A 2025.	59
Quadro 16. Cenários considerados na análise de impacto orçamentário.	59
Quadro 17. Proporções de uso dos diferentes tratamentos para TDAH.	60
Quadro 18. Análise de impacto orçamentário em 5 anos do caso-base para o estado de são paulo (Menor preço SIASG - 28/04/2019 a 28/10/2020).	62
Quadro 19. Análise de impacto orçamentário em 5 anos do caso-base para o estado de são paulo (cmed 10/2020 – pmvg18%).	62
Quadro 20. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O brasil (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).	63
Quadro 21. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O brasil (CMED 10/2020 – PMVG18%).	63
Quadro 22. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO cenário epidemiológico 1 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).	64
Quadro 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO cenário epidemiológico 1 (CMED 10/2020 – PMVG18%).	64
Quadro 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).	65

Quadro 25. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (CMED 10/2020 – PMVG18%).....	65
Quadro 26. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos com Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.....	68
Quadro 27. Motivo de exclusão dos estudos anexados por formulário técnico-científico, relacionados a evidência clínica, na consulta pública nº 69/2020.....	88
Quadro 28. Primeira ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL.....	92
Quadro 29: Segunda ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL com desconto da novartis.....	92
Quadro 30: Diferença no impacto orçamentário (IO).....	92
Quadro 31. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 69 /2020.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. TABELA PERFIL DE EVIDÊNCIAS (SOF) DO WEBAPP GRADEPRO.	52
Tabela 2. Resultados da análise de custo-minimização dos tratamentos para TDAH.....	56
Tabela 3. Síntese dos achados referentes ao uso do Metilfenidato e lisdexanfetamina (tabela EtD).....	70
Tabela 4: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 69 de acordo com a origem.	83
Tabela 5: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário técnico científico.....	83
Tabela 6- Custos unitários e diários de tratamento.....	90
Tabela 7- Resultado da análise de custo-minimização (ACM) dos tratamentos para TDAH.....	90
Tabela 8: Diferença no impacto orçamentário (IO).....	91
Tabela 9: Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 69 de acordo com a origem.....	94
Tabela 10: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário de experiência ou opinião.	95



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	12
4.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	12
4.2.	DIAGNÓSTICO.....	12
5.	TRATAMENTO RECOMENDADO	15
6.	TECNOLOGIA	16
6.1.	METILFENIDATO.....	16
6.1.1.	FICHA TÉCNICA.....	16
6.1.2.	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	19
6.2.	LISDEXANFETAMINA.....	19
6.2.1.	Ficha técnica	19
6.2.2.	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	21
7.	MÉTODO	21
7.1.	METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TDAH	21
7.1.1.	Pergunta	21
7.1.2.	Estratégias de busca	22
7.1.3.	RISCO DE VIÉS E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO.....	22
7.1.4.	ELEGIBILIDADE	23
7.1.5.	ANÁLISE DE DADOS	23
7.1.6.	RESULTADOS	24
8.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	27
7.1.2.	Evidência Clínica.....	27
9.	ANÁLISE ECONÔMICA	53
9.1.	METODOLOGIA	53
9.2.	RESULTADOS.....	56
9.3.	LIMITAÇÕES	56
10.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	56
10.1.	METODOLOGIA	56
10.1.1.	Estimativa da população elegível no caso base e cenários considerados	57
10.1.2.	Estimativa da população elegível no Cenário alternativo e sub cenários considerados.....	58
10.2.	CUSTOS.....	60
10.3.	RESULTADOS.....	61



10.4. LIMITAÇÕES DA AIO.....	66
11. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	66
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	67
13. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	69
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	82
16. CONSULTA PÚBLICA.....	82
16.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	83
16.1.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES	83
16.1.2 Evidência Clínica.....	84
16.1.3 Avaliação econômica	88
16.1.4 Análise de Impacto Orçamentário.....	90
Atualização da AIO - nova proposta de preço	91
16.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas.....	93
16.2.1 Perfil dos participantes.....	94
16.2.2 Experiência como profissional de saúde	95
16.2.3 Experiência como paciente	98
16.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável	101
16.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	102
17. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	103
18. DECISÃO.....	103
19. REFERÊNCIAS.....	105
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	114
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS UTILIZADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	121
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	123
MATERIAL SUPLEMENTAR 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	126
MATERIAL SUPLEMENTAR 5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	133
MATERIAL SUPLEMENTAR 6 – RESULTADOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	143



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do metilfenidato nas liberações imediata e prolongada, e da lisdexanfetamina, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Cloridrato de metilfenidato (Teadaga[®], Ritalina[®], Ritalina LA[®], Concerta[®]) e lisdexanfetamina (Venvanse[®]).

Indicação: Pacientes de 6 a 17 anos completos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

Introdução: O TDAH é considerado uma condição do neurodesenvolvimento que se caracteriza por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância, sendo capaz de persistir ao longo de toda a vida. Estas alterações ocorrem em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, acadêmicos, ocupacionais, nas interações sociais e na qualidade de vida. O diagnóstico é feito com base em avaliação clínica e psicossocial completa. Geralmente, não são necessários exames de imagem ou laboratoriais para diagnóstico. Atualmente, o tratamento disponível no SUS é baseado em psicoterapias nas modalidades individual e em grupo. Entretanto, o tratamento medicamentoso pode ser necessário para o controle de sintomas e redução do impacto da doença nos diferentes domínios da vida do indivíduo. O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre o uso do metilfenidato (MPH) e da lisdexanfetamina (LDX) em pacientes pediátricos (> 6 anos) com TDAH em termos de melhora de sintomas, desempenho acadêmico, qualidade de vida, funcionalidade e relacionamentos pessoais.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do MPH e da LDX em pacientes pediátricos com TDAH (6 - 17 anos completos)?

Evidências clínicas: A busca pelas evidências retornou um total de 15.162 referências, das quais 17 ensaios clínicos randomizados atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos no presente relatório. Todos os estudos apresentaram risco de viés incerto ou alto. Os resultados de melhora clínica avaliada pela escala (*Clinical Global Impression - Improvement* [CGI-I]) e eventos adversos gerais (qualquer evento adverso) de dez estudos foram agrupados em meta-análises em rede. Para melhora clínica, considerou-se a proporção de indivíduos que apresentaram a classificação “melhor” ou “muito melhor”. Nas análises para este desfecho, observou-se que todos os medicamentos foram superiores ao placebo, com grande magnitude de efeito quando comparado ao placebo para LDX, MPH de liberação prolongada OROS[®] e de liberação imediata (Comparações indiretas: RR=2,52, IC 95%: [2,02 a 2,16]; RR=2,33, IC 95%: [1,86 a 2,92]; RR=2,11, IC 95%: [1,48 a 3,02], respectivamente). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os medicamentos (Comparações indiretas: LDX vs. MPH OROS[®]: RR=1,08, IC 95%: [0,86-1,36]; LDX vs. MPH de liberação imediata: RR=1,19, IC 95%: [0,82 a 1,73]; LDX vs. MPH de liberação prolongada SODAS[®]: RR=1,43, IC 95%: [0,80 a 2,53]; MPH OROS[®] vs. MPH de liberação imediata: RR=1,10, IC 95%: [0,80 a 1,51]; MPH OROS[®] vs. MPH SODAS[®]: RR=1,32, IC 95%: [0,74 a 2,33]; MPH de liberação imediata vs. MPH SODAS[®]: RR=1,19, IC 95%: [0,63 a 2,25]). Não houve inconsistência entre os resultados das meta-análises em rede e *pairwise*. Já para eventos adversos gerais, nas comparações indiretas, pacientes em uso de LDX apresentaram maior risco de apresentar evento adverso comparado ao MPH de liberação imediata (RR=0,76, IC 95%: [0,60 a 0,98]) e ao placebo (RR=0,77, IC 95%: [0,66 a 0,90]). Inconsistência ocorreu apenas para a comparação entre MPH de liberação imediata e prolongada, que apresentaram direções divergentes, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significantes. A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais. Houve penalização considerando o risco de viés incerto ou alto dos estudos incluídos e pela evidência indireta, segundo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). No que diz respeito à análise para melhora clínica, houve *upgrade* considerando a grande magnitude de efeito observada para a maioria das comparações em relação ao placebo. Com base nesta classificação, a confiança que se tem no corpo de evidências é baixa para melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais.

Análise econômica: Considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos na meta-análises em rede, realizou-se análise de custo-minimização em um horizonte de um ano. Para o cálculo das doses dos medicamentos e do quantitativo utilizado neste período, considerou-se a dose média indicada em bula para o MPH de liberação imediata e prolongada SODAS[®] (40mg/dia para ambos). Já para o MPH de liberação prolongada OROS[®] e LDX, considerou-se a dose média recebida por pacientes entre 6 e 17 anos, reportada no estudo de Coghill *et al.*, 2013 (54 mg/dia e 50 mg/dia, respectivamente). Considerando-se o menor preço pago em compras públicas pelo governo federal entre abril de 2019 e outubro de 2020 (disponível no Banco

de Preços em Saúde – BPS/SIASG), a lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais anuais de R\$ 1.087,70 e R\$ 2.817,80, respectivamente. O metilfenidato de liberação prolongada, comparada ao de liberação imediata, resultou em custo incremental anual de R\$ 1.730,10 por paciente que apresentou melhora clínica.

Análise de impacto orçamentário: As análises do caso-base extrapoladas para o Brasil evidenciaram que o impacto orçamentário seria de R\$ 18.921.610,40 para o MPH de liberação imediata; R\$ 96.239.225,31 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 144.848.189,95 para a LDX; e de R\$ 113.200.817,85 para os quatro medicamentos. Estes resultados foram obtidos considerando taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Para as análises e os cenários, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente.

Experiência Internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda o uso de metilfenidato como primeira linha de tratamento farmacológico em crianças e adolescentes com TDAH, com sugestão de troca para LDX em caso de melhora de sintomas inadequada após seis semanas de tratamento em doses ótimas. Em 2009, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* recomendou contra a incorporação da LDX, considerando a ausência de evidência de benefícios terapêuticos em relação a outros medicamentos menos onerosos. O *Scottish Medicines Consortium* refere que a indicação do uso de MPH para pacientes com TDAH deve ser feito de acordo com avaliação de especialista. MPH OROS® é recomendado como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. A lisdexanfetamina é recomendada após falha de tratamento com metilfenidato. No site do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS e da LDX, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos. Agências de ATS da Suécia, Finlândia e Suécia também foram pesquisadas, mas não foram encontradas avaliações destas tecnologias.

Considerações finais: As evidências disponíveis sugerem que MPH (em suas diferentes apresentações) e LDX resultam em melhora de sintomas quando comparado ao placebo, mas não apresentam diferenças significativas entre si. Quanto à segurança, os resultados sugerem que há maior risco de eventos adversos gerais com a lisdexanfetamina quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata. Entretanto, considerando que os estudos incluídos tinham risco de viés incerto ou alto e que o corpo de evidências incluiu análises indiretas, houve redução da qualidade da evidência, tanto para melhora clínica como para eventos adversos gerais. Para o primeiro desfecho, observou-se grande magnitude de efeito para MPH de liberação prolongada OROS®, MPH de liberação imediata e lisdexanfetamina em relação ao placebo, elevando em um ponto a qualidade da evidência. Considerando estes fatores, a confiança que se tem na evidência para estes dois desfechos foi baixa para melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais, segundo a metodologia GRADE. A análise de custo minimização considerou como efetividade a melhora clínica. Por meio dela, evidenciou que a LDX e o MPH de liberação prolongada (média de custos entre OROS® e SODAS®) resultariam em um custo incremental de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Quando se comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada, verificou-se um custo incremental de R\$ 1.087,70 para preços SIASG. Deve-se considerar que estas análises se basearam em resultados de uma meta-análise em rede e que a confiança que se tem no corpo de evidências é baixa. No que diz respeito ao impacto orçamentário, independentemente da fonte dos preços e das taxas de difusão consideradas, observou-se que os cenários menos onerosos são aqueles que consideram somente a incorporação de MPH de liberação imediata. Deve-se considerar que a estimativa está, provavelmente, superestimada, dado que se considerou o método epidemiológico para cálculo da AIO.

Recomendação Preliminar: A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Considerou-se, entre outros fatores, que, as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2021. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou

pessoas interessadas no tema. As contribuições abordaram principalmente sobre a incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina. Durante a consulta pública, o laboratório NOVARTIS SA, fabricante do medicamento MPH ER (sistema SODAS®), enviou uma proposta fornecendo desconto no preço do medicamento. O impacto orçamentário, caso-base, para o Brasil foi recalculado considerando o novo preço proposto para o MPH ER (sistema SODAS®) (R\$ 5,68), mantendo as premissas anteriores. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da CONITEC.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes. Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

Decisão: Não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 09, publicada no Diário Oficial da União nº 53, seção 1, página 84, em 19 de março de 2021.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), ou transtorno hipercinético, é o tipo de transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância que é caracterizado por problemas de desatenção, hiperatividade e impulsividade¹ podendo também estar presente na idade adulta². Em uma revisão sistemática com meta-análise de 175 estudos de prevalência de TDAH em diferentes continentes, estimou-se que a prevalência mundial de TDAH era de 7,2%³, enquanto revisão de literatura encontrou prevalências que variaram de 3% a 8%^{2,4-7}. Estudos recentes mostraram que existe grande variabilidade na frequência de TDAH no mundo, devido principalmente ao critério diagnóstico utilizado, às características metodológicas dos estudos e à fonte de informação (por exemplo, atenção primária versus encaminhamento)^{2,4}. Dos subtipos de TDAH existentes, o subtipo combinado representa 50% a 75%, o subtipo desatento, 20% a 30% e o subtipo hiperativo-impulsivo, 15% do total de indivíduos com TDAH, respectivamente. Com o tempo, os sintomas de desatenção tendem a persistir, enquanto os sintomas de hiperatividade-impulsividade tendem a diminuir⁸. Ademais, a taxa de prevalência é maior no gênero masculino, sendo 2,1% maior em homens do que em mulheres 1% (proporção de homens para mulheres de 4:1 para o subtipo hiperativo e 2:1 para o subtipo predominantemente desatento)^{9,10}.

No Brasil, poucos estudos exploraram a prevalência de TDAH. Similarmente ao observado em estudos internacionais, observou-se uma frequência diversa da condição, que variou entre 7,6% a 20,4% em crianças e adolescentes em diferentes cidades brasileiras¹¹⁻¹³. Entretanto, estes estudos incluíram pacientes de diferentes faixas etárias, o que pode ter contribuído para a diferença observada.

As alterações comportamentais do TDAH têm início durante o período de desenvolvimento e frequentemente se inicia antes do período escolar¹⁴. Estas alterações comportamentais frequentemente estão presentes em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, em interações sociais, acadêmicas e ocupacionais. O TDAH pode levar a prejuízos escolares, ao aumento de acidentes de trânsito, ao abuso de drogas e à maior frequência de gravidez na adolescência ou de infecções sexualmente transmissíveis^{15,16}.

4.2. DIAGNÓSTICO

Embora a etiologia do TDAH ainda não tenha sido completamente elucidada, existem evidências de que se trata de uma doença de origem multifatorial em que fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da condição^{6,17}. Entretanto, sabe-se que o desequilíbrio genético do metabolismo das catecolaminas no córtex cerebral parece desempenhar um papel fundamental¹⁸. O diagnóstico da doença é essencialmente clínico e envolve

a identificação e avaliação de sintomas característicos de desatenção, hiperatividade e impulsividade que prejudiquem seu funcionamento e desenvolvimento^{6,17}. Geralmente não são necessários exames de imagem ou laboratoriais para confirmação do diagnóstico da condição.

Para o diagnóstico de TDAH, existem dois sistemas de classificação principais: segundo os critérios a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Academia Americana de Psiquiatria (APA)¹⁹ e os presentes no código F90 da 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁰. Ambos os sistemas preconizam a avaliação de 18 sintomas indicativos de desatenção, hiperatividade e impulsividade.

Segundo o sistema CID-10, os transtornos hipercinéticos geralmente se desenvolvem nos primeiros 5 anos de vida. Suas principais características são falta de persistência em atividades que requeiram envolvimento cognitivo e uma tendência a mudar de uma atividade para outra sem completar nenhuma, junto com uma atividade excessiva, desorganizada e mal controlada. Esses problemas frequentemente persistem durante o período escolar ou até mesmo na vida adulta, embora muitos mostrem uma melhora gradual na atividade e na atenção. Crianças hipercinéticas são imprudentes e impulsivas, propensas a acidentes e incorrem em problemas disciplinares por infrações não premeditadas de regras. Seus relacionamentos com adultos são, com frequência, socialmente desinibidos, com uma falta de precaução e reserva normais; elas são impopulares com outras crianças e podem se tornar isoladas. Comprometimento cognitivo é comum e atrasos específicos do desenvolvimento motor e da linguagem são desproporcionalmente frequentes²⁰.

Os critérios do DSM-5 exigem que o indivíduo apresente sintomas persistentes por pelo menos seis meses inadequados para seu nível de desenvolvimento. Ademais, os sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade e em pelo menos dois contextos (casa, escola, trabalho, com amigos ou familiares ou em outras atividades). A avaliação considera os seguintes itens¹⁹:

A) Desatenção: Seis ou mais sintomas de desatenção para crianças de até 16 anos, ou cinco ou mais para adolescentes com 17 anos ou mais e adultos; sintomas de desatenção estão presentes há pelo menos 6 meses e são inadequados para o nível de desenvolvimento¹⁹:

- Frequentemente, deixa de dar atenção aos detalhes ou comete erros descuidados nos trabalhos escolares, no trabalho ou em outras atividades;
- Frequentemente, tem problemas para prender a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;
- Frequentemente, parece não ouvir quando falado diretamente;
- Frequentemente, não segue as instruções e deixa de terminar os trabalhos escolares, tarefas domésticas ou deveres no local de trabalho (por exemplo, perde o foco, fica desviado);

- Frequentemente, tem problemas para organizar tarefas e atividades;
- Frequentemente, evita, não gosta ou reluta em fazer tarefas que exijam esforço mental por um longo período (como trabalhos escolares ou de casa).
- Frequentemente, perde coisas necessárias para tarefas e atividades (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, papelada, óculos, telefones celulares);
- Costuma se distrair facilmente;
- É frequentemente esquecido nas atividades diárias.

B) Hiperatividade e Impulsividade: Seis ou mais sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças de até 16 anos, ou cinco ou mais para adolescentes com 17 anos ou mais e adultos; sintomas de hiperatividade-impulsividade estão presentes há pelo menos 6 meses em uma extensão que é perturbadora e inadequada para o nível de desenvolvimento da pessoa¹⁹:

- Frequentemente se agita ou bate nas mãos ou pés ou se contorce no assento;
- Frequentemente, abandona o assento em situações em que se espera permanecer sentado;
- Frequentemente, corre ou escala em situações em que não é apropriado (adolescentes ou adultos podem estar limitados a se sentir inquietos);
- Frequentemente, é incapaz de brincar ou participar de atividades de lazer em silêncio;
- Está frequentemente “em movimento”, agindo como se fosse “acionado por um motor”;
- Muitas vezes fala excessivamente;
- Muitas vezes deixa escapar uma resposta antes que uma pergunta seja completada;
- Frequentemente, tem problemas para esperar sua vez;
- Frequentemente interrompe ou se intromete em outras pessoas (por exemplo, se intromete em conversas ou jogos).

O DSM-5 ainda permite classificar o TDAH em três subtipos, a depender dos sintomas predominantes¹⁹:

- Predominantemente desatento: ≥ 6 sintomas de desatenção para crianças < 17 anos; ≥ 5 sintomas para adolescentes ≥ 17 anos e adultos e < 6 sintomas de hiperatividade-impulsividade;
- Predominantemente hiperativo-impulsivo: ≥ 6 sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças < 17 anos; ≥ 5 sintomas para adolescentes ≥ 17 anos e adultos e < 6 sintomas de desatenção; ou
- Combinado: ≥ 6 sintomas de desatenção e ≥ 6 sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças < 17 anos; ≥ 5 sintomas em cada categoria para adolescentes ≥ 17 anos e adultos.

É importante salientar que a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade como sintomas isolados podem resultar de muitos problemas de relação das crianças (com os pais e/ou com colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou mesmo estarem associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança. A apresentação clínica pode variar de acordo com o estágio do desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais frequentes em pré-escolares com TDAH do que sintomas de desatenção. Como uma atividade mais intensa é característica de pré-escolares, o diagnóstico de TDAH deve ser feito com muita cautela antes dos seis anos de vida^{21,22}.

Atualmente existe grande variabilidade no que se refere ao diagnóstico e à abordagem do TDAH, podendo envolver medidas farmacológicas e não farmacológicas. Somado a isso, existe grande preocupação no que tange ao tratamento excessivo do TDAH e em suas implicações a médio e longo prazos. No contexto brasileiro, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que norteiem o atendimento da pessoa com TDAH no SUS. Deste modo, é necessário que se estabeleçam diretrizes de diagnóstico e abordagem desta doença, com intuito de otimizar a abordagem clínica dos indivíduos com TDAH e mitigar impactos individuais e coletivos negativos que podem advir desta condição^{23,24}.

5. TRATAMENTO RECOMENDADO

O tratamento de TDAH se baseia em uma abordagem compartilhada, abrangente e multiprofissional que engloba as necessidades psicológicas, comportamentais e necessidades educacionais ou ocupacionais²⁵. Frequentemente inclui a terapia farmacológica e comportamental, de modo isolado ou combinado, e deve compreender também abordagens educativas aos pacientes e aos familiares^{17,25}. Independentemente da abordagem adotada, existem evidências de que o tratamento, quando iniciado precocemente, resulta em melhor prognóstico e menores problemas durante a vida adulta²⁶.

Previamente à definição do tratamento, é necessário avaliar outros fatores que podem contribuir para o sucesso do tratamento, como o ambiente psicossocial em que o paciente está inserido, como a estrutura familiar, histórico de abuso de substâncias, assuntos legais, possibilidade de acesso a medicamentos, entre outros. Estes problemas não serão resolvidos pelo tratamento farmacológico, mas intervenções não farmacológicas, educação em saúde e apoio de serviços sociais podem reduzir os efeitos destas questões¹⁷.

O tratamento não farmacológico envolve uma variedade de abordagens, como intervenções dietéticas, que inclui a introdução de suplementos ou restrições/ exclusões alimentares; intervenções comportamentais, que podem envolver somente o paciente ou incluir os familiares; e terapias neurocognitivas, como *neuro feedback*, intervenções treinamento de memória operacional, entre outras¹⁷.



A qualidade da evidência que suporta as intervenções não farmacológicas varia de tratamento para tratamento. Atualmente, as intervenções comportamentais são as mais bem estabelecidas e frequentemente utilizadas como tratamento psicológico. O tipo mais adequado dependerá da idade do paciente²⁷.

Embora o tratamento farmacológico seja recomendado em diferentes diretrizes clínicas, a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento de TDAH ainda são controversas²⁸. A decisão por iniciar tratamento farmacológico baseia-se, principalmente, na gravidade dos sintomas, na presença de comorbidades e no período do dia em que o alívio de sintomas é necessário. A terapia medicamentosa frequentemente envolve a escolha entre um medicamento estimulante ou não estimulante e seu uso geralmente é a longo termo¹⁷.

Existem evidências de que o tratamento farmacológico resulta em melhores desfechos clínicos em crianças e adultos^{17,28}. Em revisão sistemática com meta-análise em rede sobre a eficácia comparativa e a segurança de diferentes medicamentos para o tratamento de TDAH, os autores concluíram que a evidência apoia o uso de metilfenidato em crianças e adolescentes e de estimulantes em adultos²⁸.

Como mencionado anteriormente, ainda não existe PCDT para diagnóstico e tratamento do TDAH. Este protocolo se encontra em fase de elaboração pelo Ministério da Saúde. Atualmente, existem para os indivíduos com esta doença, no âmbito do SUS, os procedimentos de psicoterapia individual ou em grupo. Estes não possuem CID atrelado e não definem a abordagem a ser adotada, ficando a cargo do terapeuta. O tratamento farmacológico, embora disponível no País, ainda não havia sido demandado.

No Brasil, cloridrato de metilfenidato (MPH) e dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) são os tratamentos atualmente aprovados pela ANVISA para o tratamento de TDAH. Dada a incerteza clínica acerca de sua segurança e eficácia para a terapia desta condição em pacientes pediátricos (> 6 anos), o presente relatório tem como objetivo avaliar estas duas tecnologias quanto à sua segurança, eficácia, custo-efetividade e seu impacto orçamentário no contexto do SUS.

6. TECNOLOGIA

6.1. METILFENIDATO

6.1.1. FICHA TÉCNICA

Tipo: Medicamento

Nome técnico: cloridrato de metilfenidato.

Nome comercial de referência: Ritalina[®], Ritalina LA[®], Concerta[®], Teadaga[®].

Fabricante: Novartis Biociências SA (Ritalina[®] e Ritalina LA[®]), Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA. (Concerta[®]), Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA (Teadaga[®]), EMS SA (cloridrato de metilfenidato).

Indicação aprovada na ANVISA: O MPH é um medicamento psicoestimulante indicado para o tratamento de TDAH em crianças e adultos e para o tratamento de narcolepsia²⁹.

Indicação proposta para incorporação no SUS: Tratamento de TDAH.

Posologia: A administração do MPH deve ser adaptada de acordo com períodos de maiores dificuldades escolares, sociais ou comportamentais. Para crianças com idade ≥ 6 anos, o tratamento com comprimidos de liberação imediata deve iniciar com 5 mg, uma ou duas vezes ao dia, com incrementos semanais de 5 a 10 mg. A dosagem diária total deve ser administrada em doses divididas. O tratamento com MPH de liberação modificada deve iniciar com 20 mg uma vez ao dia (pela manhã), embora em alguns casos possa se iniciar com 10 mg, a critério médico. Para adultos que não nunca utilizaram tratamento com MPH, a administração do medicamento de liberação modificada (*Spheroidal Oral Drug Absorption System, SODAS[®]*), deve iniciar com 20 mg uma vez ao dia. Para pacientes adultos que já faziam uso de MPH, o tratamento pode ser continuado com a mesma dose. Caso tenha sido tratado previamente com MPH de liberação imediata, deve ser feita uma conversão de dose adequada do medicamento de liberação modificada. Para crianças e adultos, incrementos semanais de 10 mg e 20 mg, respectivamente, podem ser feitos. Doses diárias acima de 60 mg e 80 mg para o tratamento de TDAH em crianças e adultos, respectivamente, não são recomendadas. Em alguns casos, o efeito do medicamento pode se dissipar cedo, resultando em problemas para dormir ou retorno dos sintomas comportamentais, podendo ser necessária uma pequena dose do medicamento. Caso não haja melhora dos sintomas em um mês posteriormente à titulação do medicamento, o tratamento deve ser descontinuado³⁰. Se houver agravamento dos sintomas ou reações adversas, pode-se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. No caso do MPH de liberação prolongada (*Osmotic-Release Oral System, OROS[®]*), administrado uma vez ao dia (pela manhã) para pacientes que não faziam uso do medicamento, a dose inicial é de 18 mg/ dia para crianças e de 18-36 mg/ dia para adolescentes e adultos. Incrementos semanais de 18 mg podem ser feitos. Para pacientes em uso prévio de 5 e 10 mg de duas a três vezes por dia, a dose recomendada do medicamento de liberação prolongada deve ser de 18 e 36 mg, respectivamente. Para crianças com idade entre 6 e 12 anos, a dose máxima recomendada é de 54 mg/ dia, para adolescentes entre 13 e 18 anos, de 72 mg/ dia e para adultos, de 108 mg/ dia³¹.

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): MPH de liberação prolongada (OROS[®]): US6344215B1 - expiração prevista para outubro de 2020; MPH de liberação modificada (SODAS[®]): US6228398B1 – concedida em 2001, expirada e US5837284A – concedida em 1998, expirada; MPH de liberação imediata: US2957880A – concedida em 1960, expirada.

Contraindicações: MPH está contraindicado em casos de hipersensibilidade ao MPH ou a qualquer excipiente; ansiedade, tensão; agitação; hipertireoidismo; anormalidades no sistema nervoso central pré-existentes, por exemplo, aneurisma cerebral e/ou outras anormalidades vasculares como vasculite ou acidente vascular cerebral, distúrbios cardiovasculares

pré-existentes incluindo hipertensão grave, angina, doença arterial oclusiva, insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, infarto do miocárdio, arritmias que potencialmente ameaçam a vida e canalopatias (distúrbios causados por disfunção dos canais iônicos); durante tratamento com inibidores de monoamino oxidase (iMAO) ou dentro de no mínimo 2 semanas de descontinuação do tratamento, devido ao risco de crises hipertensivas; glaucoma; feocromocitoma; e diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette. O MPH não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 6 anos²⁹.

Precauções e advertências (extraídas da bula): Eventos cardiovasculares: Medicamentos estimulantes, incluindo MPH, geralmente não devem ser usados em pacientes com anormalidades estruturais ou distúrbios cardíacos graves que possam aumentar o risco de morte súbita, de modo que os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de distúrbios cardíacos preexistentes e o ao histórico familiar de arritmias ou morte súbita. O MPH aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, devendo-se ter cautela em pacientes hipertensos. Doenças cerebrovasculares: Pacientes com fatores de risco para doenças cerebrovasculares devem ser avaliados regularmente quanto à presença de sinais e sintomas neurológicos/ psiquiátricos após o início do tratamento. O uso de MPH em pacientes com epilepsia deve ser feito com cautela, visto que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das crises. Doenças psiquiátricas: Pacientes com alterações psiquiátricas agudas devem receber tratamento adequado antes de iniciar o tratamento com MPH. Em casos de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação dos sintomas psiquiátricos pré-existentes (sintomas psicóticos, comportamento agressivo, tendência suicida, tiques, síndrome serotoninérgica), o medicamento não deve ser administrado ao paciente a menos que o benefício supere o potencial de risco. Abuso e dependência: Recomenda-se cautela em pacientes emocionalmente instáveis, tais como aqueles com história de dependência a drogas ou alcoolismo, pois eles podem aumentar a dose por iniciativa própria. Crescimento: Redução no ganho de peso e retardo no crescimento foram relatados com uso prolongado de estimulantes, de modo que as crianças devem ser monitoradas de acordo com a necessidade clínica durante o tratamento com MPH. Gravidez, lactação e potencial reprodutivo: Não existe experiência suficiente com o uso de MPH em mulheres grávidas. O MPH é potencialmente teratogênico em coelhos e pertence à categoria C de risco na gravidez, não devendo ser administrado a gestantes, a menos que o benefício potencial supere o risco ao feto. Existem relatos de que o MPH foi distribuído no leite materno, de modo que uma decisão deve ser tomada a respeito da interrupção da amamentação ou do tratamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher. Não existem dados para apoiar as recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. Não existem dados disponíveis sobre o efeito do MPH na fertilidade em humanos. O MPH não alterou a fertilidade em camundongos machos ou fêmeas. Não foram feitos estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática e com idade superior a 60 anos. Em caso de descontinuação, é necessária supervisão durante a retirada, uma vez que isso pode precipitar depressão, assim como consequências de hiperatividade crônica²⁹.

Eventos adversos: Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca. Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, *rash* cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades. Reações adversas raras ou

muito raras incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia, reações de hipersensibilidade, redução moderada do ganho de peso e leve retardo de crescimento durante uso prolongado em crianças, hiperatividade, psicose, humor depressivo transitório, convulsões, movimentos coreatoides, tiques ou exacerbação de tiques preexistentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares, dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada, angina, função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático, púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme, trismo e câibras²⁹.

6.1.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os valores fornecidos na tabela CMED de 2020 dos diferentes sistemas de MPH disponíveis no Brasil (liberação imediata, liberação modificada –SODAS® e liberação prolongada –OROS® (**Quadro 1**).

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA DIFERENTES APRESENTAÇÕES DE METILFENIDATO.

APRESENTAÇÃO	[Preço Máximo de Venda ao Governo/ Preço Fábrica] ² [(PMVG 18%/PF) [*]	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ^{**}
Metilfenidato liberação imediata - comprimido 10 mg	R\$ 32,04 (caixa com 60) Valor unitário: R\$ 0,53	R\$ 0,29
Metilfenidato liberação modificada – cápsula 40 mg	R\$ 184,74 (caixa com 30) Valor unitário: R\$ 6,16	R\$ 5,80
Metilfenidato liberação modificada – cápsula 54 mg	R\$ 195,20 (caixa com 30) Valor unitário: R\$ 6,51	R\$ 6,00

*Lista de Preços de Medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo, publicada em 02/10/2020 - Secretaria Executiva Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Considerado Preço Máximo de Venda ao Governo 18%.

**Utilizado menor valor de compra feita no período de 28/04/2020 a 28/10/2020, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde e/ou banco de preços em saúde, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

6.2. LISDEXANFETAMINA

6.2.1. FICHA TÉCNICA

Tipo: Medicamento

Nome técnico: Dimesilato de lisdexanfetamina

Nome comercial de referência: Venvanse®, Juneve®.

Fabricante: Shire Farmacêutica Brasil LTDA.

² Não há Coeficiente de Adequação de Preços ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o valor ICMS 18% (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação).

Indicação aprovada na ANVISA: A LDX é um medicamento psicoestimulante indicado para o tratamento de TDAH em crianças, adolescentes e adultos e para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar em adultos³².

Indicação proposta para incorporação no SUS: Tratamento de TDAH.

Posologia: Para todos os pacientes que estão iniciando o tratamento com LDX ou trocando o medicamento, a dose inicial é de 30 mg uma vez ao dia, pela manhã. Incrementos de 20 mg em intervalos semanais podem ser feitos até a dose máxima recomendada de 70 mg/ dia³².

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no INPI: A patente do medicamento LDX foi depositada em 2004 e concedida em 2017, portanto, valerá até 21/02/2027 (PI 040792-6).

Contraindicações: A LDX é contraindicada em pacientes com arteriosclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipertireoidismo, hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas, glaucoma, estados de agitação, pacientes com histórico de abuso de drogas, durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de IMAO³².

Precauções e advertências (extraídas da bula): Eventos cardiovasculares: Pacientes com anormalidades cardíacas, em geral, não devem fazer uso de medicamentos estimulantes. Em pacientes hipertensos ou com outras condições cardiovasculares, deve-se monitorar a frequência cardíaca e a pressão arterial, dado que o uso de medicamentos estimulantes pode elevar estes parâmetros, bem como avaliar, criteriosamente, a presença ou histórico familiar de doenças cardíacas. Doenças psiquiátricas: O uso de estimulantes pode exacerbar distúrbios de comportamento ou transtorno de pensamento em pacientes com transtorno psicótico preexistente, além de potencialmente induzir sintomas psicóticos ou maníacos novos. Pacientes em uso de estimulantes podem apresentar comportamento agressivo ou hostil. Estimulantes podem ainda reduzir o limiar convulsivo em pacientes com história previa de crise convulsiva, pacientes com anormalidades no eletroencefalograma, mas sem convulsões prévias, e, muito raramente, em pacientes sem alterações ou histórico de crises convulsivas. Na presença de convulsões, o medicamento deve ser descontinuado. Crescimento: O uso de medicamentos estimulantes tem sido associado a perda de peso e redução da taxa de crescimento em crianças. Outras populações: A LDX não foi testada em pacientes com idade < 6 anos ou > 55 anos. Em pacientes com insuficiência renal, a dose máxima diária deve ser de 50 mg/ dia e reduções maiores devem ser consideradas para pacientes dialíticos. Gestação: Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes e os efeitos da LDX (Categoria C de risco na gravidez) no trabalho de parto e parto não são conhecidos. Bebês nascidos de mães dependentes de anfetaminas tem risco aumentado de parto prematuro e baixo peso ao nascer, além de poderem apresentar sinais de abstinência. Anfetaminas são excretadas no leite humano. Deste modo, o medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco ao feto. Abuso e dependência: As anfetaminas têm sido alvo de uso abusivo, podendo levar à tolerância e dependência psicológica³².

Eventos adversos: Reações adversas muito comuns e comuns incluem redução de apetite, insônia, agitação, ansiedade em adolescentes e adultos, redução da libido e disfunção erétil em adultos, depressão em adolescentes, tiques em crianças, labilidade emocional em crianças e adultos, hiperatividade psicomotora em adultos, agressividade em crianças, tontura, inquietação e tremores em adolescentes e adultos, sonolência em crianças e adolescentes, taquicardia,

palpitação e dispnéia em adolescentes e adultos, cefaleia, boca seca, dor abdominal, diarreia, constipação em crianças e adultos, náusea, vômitos em crianças e adolescentes, hiperidrose em adultos, erupções cutâneas em crianças, dor no peito em adultos, irritabilidade, fadiga, piroxia em crianças e adolescentes, aumento da pressão arterial em adultos e redução de peso. Menos frequentemente, pode ocorrer hipersensibilidade, logorreia, disforia, dermatilomania, mania, discinesia, disgeusia e urticária³².

6.2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo SIASG, via BPS, e na CMED. Foram considerados os preços da LDX fornecidos na tabela CMED de 2020 (**Quadro 2**).

QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA LISFEXANFETAMINA.

APRESENTAÇÃO	[Preço Máximo de Venda ao Governo/ Preço Fábrica] ³ [(PMVG 18%/PF)] [*]	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ^{**}
Lisdexanfetamina – cápsula 50 mg	R\$ 270,93 (caixa com 28) Valor unitário: R\$ 9,68	Valor unitário: R\$ 8,88

*Lista de Preços de Medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo, publicado em 02/10/2020 - Secretaria Executiva Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

**Utilizado menor valor de compra feita no período de 28/04/2019 a 28/10/2020, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde e/ou banco de preços em saúde, acesso em 07/05/2020, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

7. MÉTODO

7.1. METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TDAH

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH. A necessidade foi levantada em reunião de escopo realizada no dia 08 de outubro de 2019 e contou com a presença de membros do grupo elaborador e representantes das áreas técnicas do Ministério da Saúde.

7.1.1. PERGUNTA

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: qual a eficácia e a segurança do MPH e da LDX no tratamento de TDAH? Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3** abaixo:

³ Não há CAP ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o valor ICMS 18% (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação).

QUADRO 3. EIXOS NORTEADORES PARA A ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA DE ACORDO COM ACRÔNIMO PICO.

População	Pacientes pediátricos com TDAH (6 - 17 anos completos)
Intervenção	Metilfenidato e lisdexanfetamina
Comparador	Placebo, outras apresentações de metilfenidato ou lisdexanfetamina.
Desfechos (outcomes)	Melhora clínica, melhora do desempenho escolar; menor uso de drogas; melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; qualidade de vida.

7.1.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

No âmbito do PCDT de TDAH, foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH em crianças em idade escolar. Abaixo são detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. As estratégias realizadas em cada base de dados foram apresentadas no **Quadro 4**.

QUADRO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR BASE DE DADOS.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via PubMed	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention" [All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity" [All Fields] OR "adhd"[All Fields] AND ((rubifen OR lisdexamphetamine OR vyvanse OR Medikinet OR Focalin OR Daytrana OR Centedrin OR Ritalin OR Concerta OR Methylin OR Equasym OR metadate OR methylphenidate)) Data do acesso: 06/01/2020	5.224
EMBASE	exp "Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders"/ adhd.ti,ab. OR addh.ti,ab. OR adhs.ti,ab.OR. (ad adj hd).ti,ab. OR ((attention\$ OR behav\$) adj3 (defic\$ OR dysfunc\$ or disorder\$)).ti,ab. ((disrupt\$ adj3 disorder\$) OR (disrupt\$ adj3 behav\$) OR (defian\$ adj3 disorder\$) OR (defian\$ adj3 behav\$)).ti,ab. AND Methylphenidate.mp. or Methylphenidate/70. Methyl phenidat*.mp OR Methyl phenidylacetat*.mp. OR Methylfenid*.mp OR Methylin.mp. OR Methylphenid*.mp OR Methylphenidyl acetat*.mp.OR Methypatch.mp. OR Metilfenidato.mp OR Concerta.mp.OR Ritalin*.mp OR lisdexamphetamine Data do acesso: 06/01/2020	9.938

7.1.3. RISCO DE VIÉS E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Estudos observacionais de coorte foram avaliados pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale – NOS*³³, ensaios clínicos randomizados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB*³⁴ e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR2*³⁵.

7.1.4. ELEGIBILIDADE

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III ou IV com metanálises de comparações diretas ou indiretas com no mínimo 50 participantes por braço de tratamento, comparando MPH a placebo ou outro tipo de apresentação de MPH ou LDX comparada ao placebo ou MPH em qualquer apresentação, em crianças com idade entre 6 a 17 anos completos com TDAH. Foram incluídos estudos com intervenções combinadas ou acumuladas ao uso de psicoterapias ou outras abordagens não farmacológicas (TCC, terapia com pais, psicoeducação), desde que elas estivessem em ambos os braços da comparação, de modo que existisse a possibilidade de se extrair dados da intervenção com MPH ou LDX separadamente. Foram considerados como desfechos primários de eficácia e efetividade a melhora clínica, melhora do desempenho escolar ou ocupacional, melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; qualidade de vida e eventos adversos.

Foram excluídos estudos que incluíram controles saudáveis ou placebo ativo como comparadores, de braço único, do tipo antes e depois, ECR fase I e II, estudos de extensão e análises *post hoc*, revisões narrativas, metanálises sem informações sobre revisão sistemática prévia, estudos de validação de instrumentos, protocolos de ECR e RS, resumos de congresso, editoriais, correspondências, perspectivas, estudos que avaliaram dose única do medicamento ou que incluíram apresentações de MPH não disponíveis no Brasil, estudos que avaliaram estrutura cerebral, parâmetros neuroelétricos, neuroquímicos e biomarcadores de TDAH ou que apresentaram apenas a caracterização da amostra como resultado.

7.1.5. ANÁLISE DE DADOS

Para realização da análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos na RS, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. Desfechos contínuos foram descritos como média e desvio padrão e desfechos binários como porcentagens.

Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório. Os estudos agrupavam todas as apresentações de MPH ou diferentes anfetaminas sem resultados estratificados^{28,36}; ou apresentavam comparação de qualquer apresentação de MPH à LDX, porém os resultados estavam disponíveis apenas em formato de resumo de congresso^{37,38}; ou não apresentavam resultados de eficácia para a comparação de interesse³⁹.

Deste modo, com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos em suas diferentes apresentações, realizou-se meta-análise em rede frequentista para comparação indireta entre as diferentes apresentações de MPH e LDX. Foram incluídos nas análises dados dos ECRs em suas publicações primárias. Considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram os resultados de interesse. Os desfechos foram avaliados tanto para a comparação dos grupos totais como para os subgrupos de acordo com uso dos medicamentos, considerando os dados de análise por intenção de tratamento (ITT).

No presente relatório foram feitas análises para dois desfechos: melhora clínica e eventos adversos gerais. Optou-se por utilizar a escala CGI-I como desfecho de eficácia nestas análises por ter sido a escala reportada de modo mais homogêneo e em maior número de estudos. Desfechos mais relevantes, como melhora de sintomatologia (avaliada pelas escalas ADHD – RS – IV e IOWA-Conners', por exemplo), foram reportados de modos variados, impedindo que os resultados fossem agrupados. Qualidade de vida, outro desfecho clinicamente relevante, foi reportada por apenas um estudo, que utilizou escala não adequada para obtenção de QALY⁴⁰. Por fim, outras revisões sistemáticas também utilizaram melhora clínica avaliada pela escala CGI-I como medida de eficácia^{41,42}.

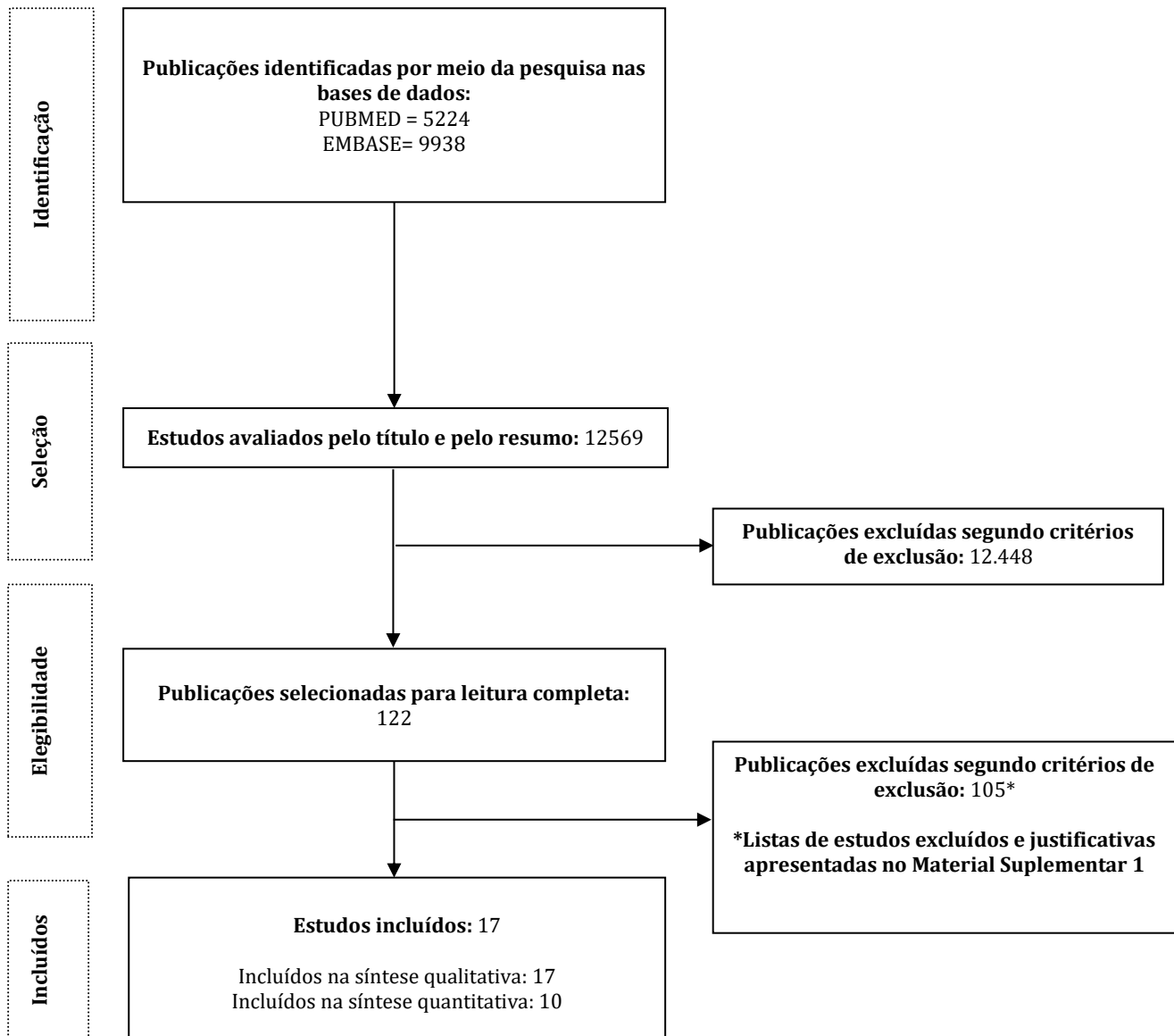
Para o desfecho de melhora clínica, considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram a classificação “melhor” ou “muito melhor” pela escala CGI. Já para eventos adversos gerais, considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram qualquer evento adversos. Como medida de efeito, adotou-se o risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95% (IC95%). A meta-análise para agrupar os dados para cada comparação direta (MPH ou LDX comparada ao placebo ou MPH) foi realizada utilizando o método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeitos aleatórios. Todas as meta-análises de comparações diretas e indiretas foram conduzidas no *webapp* Metainsight^{®43}, que utiliza o pacote *netmeta* do *software* estatístico R. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não contavam com dois estudos primários ou mais. Análise de inconsistência foi feita por meio da comparação entre os resultados das meta-análises direta e indireta, em que se considerou que diferenças com valor de $p \geq 0,05$ foram significantes, indicando inconsistência entre os resultados.

7.1.6. RESULTADOS



A busca pelas evidências resultou em 15.162 referências (5.224 no MEDLINE via PubMed e 9.938 no EMBASE). Destas, 2.593 foram excluídas por serem duplicatas. Doze mil quinhentas e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 122 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezesete referências tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura completa do estudo.

Diferentes revisões sistemáticas^{22,28,44-49} foram localizadas nas buscas. Entretanto, nenhuma contemplava os mesmos critérios de seleção da presente revisão. Deste modo, optou-se por avaliar as referências de cada uma delas quanto à elegibilidade e incluir os estudos primários para análise da evidência. As justificativas detalhadas de exclusão encontram-se no **Material Suplementar 1**. As etapas da seleção dos estudos estão apresentadas na **Figura 1** e a lista com os estudos incluídos pode ser vista no **Quadro 5**. As descrições e os dados dos referidos estudos encontram-se detalhados na próxima seção.

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

QUADRO 5. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Estudo	Título	Síntese Qualitativa?	Síntese Quantitativa?
Biederman et al., 2003 ⁵⁰	Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder	Sim	Sim
Findling et al., 2006 ⁵¹	Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	Sim	Sim
Findling et al., 2008 ⁵²	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Rapport et al., 1994 ⁵³	Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children	Sim	Não

Estudo	Título	Síntese Qualitativa?	Síntese Quantitativa?
Rapport et al., 2008 ⁵⁴	Unexpected effects of methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder reflect decreases in core/secondary symptoms and physical complaints common to all children	Sim	Não
Schulz et al., 2010 ⁵⁵	A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin® la in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting	Sim	Não
Simonoff et al., 2013 ⁵⁶	Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability	Sim	Não
Tucha et al., 2006 ⁵⁷	Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder	Sim	Não
Wilens et al., 2006 ⁵⁸	Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Não
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Pelham et al., 2001 ⁶⁰	Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings	Sim	Não
Steele et al., 2007 ⁶¹	A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder	Sim	Sim
Biederman et al., 2007 ⁶²	Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study	Sim	Sim
Findling et al., 2011 ⁴⁰	Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Coghill et al., 2013 ⁶³	European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Wigal et al., 2009 ⁶⁴	A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Não
Newcorn et al., 2017 ⁶⁵	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Sim	Sim

8. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

7.1.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA

Diferentes escalas foram utilizadas para avaliar os desfechos dos pacientes com TDAH. A lista destas ferramentas e breve explicação de cada uma delas pode ser vista no **Material Suplementar 2**. A caracterização dos estudos e dos participantes bem como os resultados dos desfechos de eficácia e segurança pode ser vistos no **Material Suplementar 3 a 6**.

8.1.2.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

8.1.2.1.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

METILFENIDATO VS. PLACEBO

No ECR multicêntrico, duplo cego e paralelo de **Biederman et al., 2003**⁵⁰, foram avaliadas a eficácia e a segurança de MPH de liberação prolongada (SODAS[®]) comparado ao placebo em crianças com TDAH. Os participantes tiveram uma média de idade (DP) de 8,94 (1,82) anos e o subtipo de TDAH predominante foi o combinado (75%). Os autores conduziram um ECR de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego e paralelo em três fases: a) pré-randomização (uma semana), b) randomização e tratamento duplo-cego (duas semanas) e c) extensão aberta (12 semanas; resultados não reportados). Na primeira fase, os pacientes receberam o medicamento no período da manhã para titulação da dose. Os pacientes que atingiram resposta terapêutica foram randomizados entre os grupos de tratamento ativo com MPH e placebo após um período de uma semana de *washout*⁴. Nesta segunda fase, randomizada e duplo-cega, participaram 136 crianças (65 randomizadas para o grupo MPH e 71 para o grupo placebo). A maioria das crianças do grupo MPH recebeu de 30 a 40 mg do medicamento. O desfecho primário de eficácia avaliado foi sintomatologia geral, avaliada por professores pela escala *Conners' ADHD/DSM-IV Scale for teachers (CADS-T)*. Como desfechos secundários foram avaliados: gravidade dos sintomas, melhora clínica avaliados por investigador por meio da Escala de Impressão Clínica Global (CGI - do inglês, *Clinical Global Impression*) e sintomas de desatenção e hiperatividade/ impulsividade avaliados pelos pais pela escala *Conners' ADHD/DSM-IV Scale for parents (CADS-P)*. Desfechos de segurança incluíram avaliação de EAs e monitoramento de sinais vitais, peso, altura e performance de avaliações físicas.

O estudo de **Findling et al., 2006**⁵¹ comparou duas apresentações de MPH de liberação imediata e placebo em termos de eficácia e segurança em três semanas de tratamento. Na presente análise, considerou-se apenas a comparação entre MPH de liberação imediata, administrada duas vezes ao dia, e placebo, dado que a outra apresentação não está atualmente disponível no Brasil. Trata-se de um ECR de fase III multicêntrico, paralelo e duplo-cego que incluiu um total de 327 crianças de seis a 12 anos, que foram randomizadas para três braços de tratamento. Para as opções de tratamento de interesse, 46 crianças foram alocadas no grupo placebo e 133 no grupo de MPH de liberação imediata. Estas crianças deveriam estar recebendo dose estável de MPH pelas últimas três semanas, não poderiam ter comorbidades psiquiátricas que requeressem tratamento ou QI inferior a 80. Os desfechos de eficácia avaliados foram: mudança no componente da escala de Iowa *Conners' de desatenção e hiperatividade* avaliados por pais e professores, melhora clínica e de gravidade da sintomatologia (pela escala CGI para investigadores e *Parent Global Assessment – PGA – para pais*).

⁴ Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

O estudo de **Findling et al., 2008**⁵² comparou duas apresentações de MPH de liberação prolongada ao placebo quanto à eficácia e à segurança em sete semanas de tratamento. Apenas uma apresentação (OROS[®]) está disponível no Brasil, de modo que a avaliação da evidência ocorreu apenas para a comparação entre esta apresentação e o placebo. Trata-se de um ECR de fase III, multicêntrico, paralelo, que incluiu 282 crianças com TDAH virgens de tratamento ou com resposta conhecida a medicamentos estimulantes. Os participantes tinham média de idade de 8,8 anos (DP=1,94) e a maioria apresentava o subtipo combinado de TDAH. Dentre os tratamentos de interesse, 89 crianças foram randomizadas para o grupo MPH e 85 para o grupo placebo. A maioria dos participantes que receberam MPH utilizou doses entre 36 mg (32,4%) e 54 mg (44,1%) por um período de sete semanas. Aqueles que completaram pelo cinco semanas de tratamento poderiam participar da fase de extensão do estudo, cujos resultados não foram reportados. Os desfechos avaliados incluíram sintomatologia avaliada pelo investigador, professores e pelos pais pelos escores da escala *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV (ADHD-RS-IV)*, melhora clínica pela escala CGI e eventos adversos.

O estudo unicêntrico de fase III, duplo cego, controlado por placebo de **Rapport et al., 1994**⁵³ incluiu 76 crianças com diagnóstico de TDAH (média de idade 8,51 anos). Foi usado o desenho de estudo cruzado para avaliar os efeitos agudos do MPH de liberação imediata em quatro níveis de dose (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg) comparado a placebo. Cada participante recebeu as quatro possíveis doses de MPH e placebo, em ordens aleatórias. As crianças foram observadas nas salas de aula regulares por intervalos de 20 minutos, três dias por semana, durante seis semanas. As observações foram concluídas durante as horas da manhã devido ao curso de tempo-resposta comportamental do MPH e começaram de 1,5 a 2 horas depois que as crianças com TDAH receberam seus medicamentos matinais. Durante cada período de observação, as crianças completavam seu trabalho acadêmico habitual designado pelo professor da sala de aula (por exemplo, planilhas de matemática ou artes da linguagem). Os desfechos analisados após seis semanas foram atenção das crianças, *performance* acadêmica em atividades escolares compatíveis com a idade e comportamento em ambientes regulares de sala de aula.

O estudo unicêntrico de **Rapport et al., 2008**⁵⁴ avaliou a eficácia e segurança do MPH de liberação imediata em quatro doses (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg) comparada ao placebo em um ECR (*crossover*). Foram randomizadas 76 crianças com diagnóstico de TDAH (média de idade de 8,5 anos) que receberam sete dias de placebo e seis dias consecutivos com cada uma das doses (24 dias). Após a coleta de dados da linha de base (primeira semana), os pais receberam medicamentos em envelopes com dose única para uma semana (isto é, placebo, 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg). Este procedimento continuou até que cada criança recebeu todas as doses por seis dias consecutivos. Todas as mudanças de dose semanais ocorreram aos domingos (ou seja, nenhuma cápsula foi administrada aos sábados) para permitir o período de *washout*⁵ e controlar possíveis efeitos de recuperação/transição. O acompanhamento dos pacientes

⁵ Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

teve duração total de cinco semanas. Os desfechos avaliados foram queixas físicas e comportamentais relacionadas ao tratamento com MPH e a ocorrência de EAs.

Schulz et al., 2010⁵⁵ incluíram 147 crianças com TDAH (idades entre 6 e 14 anos) em um ECR multicêntrico *crossover* para avaliar a eficácia do MPH SODAS® 20mg e do Medikinet Retard® 20 mg (não disponível no Brasil) comparados ao placebo. O desenho do estudo consistiu em uma fase de pré-randomização e três períodos de tratamento de sete dias cada, sendo que todos os pacientes receberam os três medicamentos. As avaliações foram realizadas em cinco horários diferentes (1,5; 3,0; 4,5; 6,0 e 7,5 horas), após a ingestão do medicamento, no sétimo dia de cada intervenção. Nenhum período de *washout*⁶ foi realizado devido à curta meia-vida de todos os agentes que não levam a acúmulo relevante. Os pacientes foram acompanhados por um período de sete semanas. Os desfechos avaliados foram comportamento geral, comportamento infantil prolongado e *performance* acadêmica (teste de matemática e jogos de nomes) pelos escores da escala *Swanson, Kotkin, Angler, M-Flynn, and Pelham* (SKAMP) e eventos adversos.

Simonoff et al., 2013⁵⁶ incluíram 122 crianças de 7 a 15 anos com TDAH em um ECR unicêntrico, duplo-cego, no qual os participantes receberam placebo ou tratamento ativo. Aqueles que usavam tratamento ativo podiam continuar o tratamento com MPH, incluindo alternância de dose e formulação. A intervenção consistiu em MPH de liberação imediata em três doses: 0,5 mg/kg (baixa), 1,0 mg/kg (média) e 1,5 mg/kg (alta) usados por 16 semanas. Em uma fase inicial, todos os pacientes passaram por procedimento de titulação de dose, com definição da dose ótima para cada paciente. Foram randomizadas 61 crianças para o grupo placebo (média de idade = 138 meses [DP=28]) e 61 para o grupo MPH (média de idade = 130 meses [DP=29]). Dentre os pacientes randomizados para o grupo MPH, a maioria recebeu dose alta de MPH (45,9%). As medidas de desfecho primárias (déficit de atenção) e secundárias (sintomatologia) para este estudo foram avaliadas após o término do tratamento, com seguimento total de 16 semanas pela *Index of the Conners Rating Scale-Short Version* e CGI.

O estudo de **Tucha et al., 2006**⁵⁷ investigou 58 crianças (7-14 anos) diagnosticadas com TDAH sem comorbidades psiquiátricas. O estudo unicêntrico utilizou um delineamento cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual crianças com TDAH foram avaliadas tanto no tratamento usual com MPH (média = 19 mg; variação = 10-50 mg) quanto após a retirada do medicamento, em que as crianças receberam placebo. A ordem dos tratamentos foi designada aleatoriamente (29 crianças por grupo) e nenhuma fase de titulação de dose foi necessária, pois os participantes utilizaram suas doses e apresentações usuais. Na condição sob medicação, a avaliação neuropsicológica da atenção foi realizada aproximadamente 1 h após a administração da medicação usual. O período de 1 h pós-droga, antes do teste, foi escolhido para garantir a eficácia do tratamento com MPH em crianças com TDAH. A bateria de testes consistia em tarefas

⁶ Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

de tempo de reação, incluindo medidas de alerta, vigilância, atenção dividida, flexibilidade e aspectos da atenção seletiva, como atenção concentrada, inibição e integração de informações sensoriais.

O estudo de **Wilens et al., 2006**⁵⁸ avaliou eficácia e tolerabilidade do MPH do sistema oral de liberação osmótica (OROS®). Trata-se de um ECR multicêntrico, paralelo e duplo-cego em que, inicialmente, 220 adolescentes (média de idade de 14,6 anos) foram submetidos à titulação de dose (18, 36, 54 e 72 mg) para identificar dosagens de MPH OROS® que melhoraram os sintomas de acordo com critérios predefinidos. Todos os participantes receberam as três doses por um período médio de sete dias (DP=2,0). Os indivíduos que completaram com sucesso a fase de titulação da dose (n = 177) (tolerados e responderam ao tratamento e aderiram ao protocolo) foram randomizados para receber duas semanas de tratamento com sua dose ideal individualizada (n=87) ou placebo (n=90). A maioria recebeu doses entre 36 mg e 72 mg (93%) por um período de duas semanas e o seguimento médio foi de oito semanas. Os desfechos de eficácia considerados foram melhora clínica (avaliada pela escala CGI), percepção de eficácia do tratamento (pela escala *Global Assessment of Effectiveness*), sintomatologia (pelas escalas de *Conners'* e *ADHD-RS-IV*, comportamentos conflituosos (pela escala *Child Conflict Index – CCI*). Desfechos de segurança incluíram alterações de frequência cardíaca e pressão arterial.

No ECR multicêntrico de **Wolraich et al., 2001**⁵⁹ crianças com TDAH com idades entre 6 e 12 anos foram randomizadas para receber placebo (n = 90), MPH de liberação imediata três vezes ao dia (administrado a cada 4 horas; n = 97) ou MPH de liberação prolongada (OROS®) uma vez ao dia (n = 95) em um estudo duplo-cego de 28 dias. Todos os pacientes começaram com dose de MPH OROS® 18 mg por dia, sendo foi aumentada para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo locais foi de 29,5 mg por dia (0,9-0,4 mg/kg/d) para MPH de liberação imediata e 34,3 mg por dia (1,1-0,5 mg/kg/d) para MPH OROS®. Após a fase inicial de titulação e randomização, os pacientes foram acompanhados por 28 dias, correspondentes ao tempo da fase duplo-cega. Os desfechos avaliados foram os sintomas de TDAH pelas escalas: *IOWA Conners'*, *Conners' Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; Impressão Global Clínica – pela escala CGI. Além disso, os eventos adversos foram investigados.

LIDESXANFETAMINA VS. PLACEBO

O estudo de **Biederman et al., 2007**⁶² avaliou a eficácia e segurança da LDX em três doses (30 mg, 50 mg e 70 mg) comparada ao placebo em um ECR paralelo de fase III e multicêntrico. Neste estudo foram incluídas crianças com TDAH do subtipo combinado e hiperativo/impulsivo com um escore basal na escala de classificação de TDAH ≥ 28 (*ADHD – RS – IV*, do inglês *Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV*). Este estudo foi conduzido em três fases

por um período de aproximadamente seis semanas: a) *Screening* de pacientes elegíveis (uma semana); b) *Washout*⁷ de drogas psicoativas (uma semana); e c) Tratamento randomizado e duplo-cego (quatro semanas). Na fase pós-randomização, participaram 290 crianças com média de idade de 9,0 (DP=1,8) anos, divididas em quatro grupos: LDX 30 mg (n=71), LDX 50 mg (n=74), LDX 70 mg (n=73) e placebo (n=72). Os desfechos de eficácia foram avaliados em até seis semanas e incluíram sintomatologia avaliada por professores e pais por meio da escala CADS e melhoria clínica, avaliada pela escala CGI.

O estudo de **Findling et al., 2011**⁴⁰ teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da LDX comparada ao placebo em adolescentes (13 a 17 anos) com sintomas moderados de TDAH. Foi um ECR de fase III, paralelo e multicêntrico, em que os participantes poderiam ser randomizados para um dos seguintes grupos: LDX em doses de 30 mg/dia (n=78), 50mg/dia (n=77), 70 mg/dia (n=78) ou placebo (n=79). A intervenção ocorreu por um período de três semanas, com possível aumento de dose e uma semana de manutenção do tratamento. O seguimento dos pacientes foi de quatro semanas. Os desfechos de eficácia avaliados foram sintomatologia, melhora clínica pela escala CGI e qualidade de vida pelo instrumento YQOL (do inglês, *Youth Quality of Life*).

Coghill et al., 2013⁶³ avaliaram a eficácia e a segurança da LDX comparada ao placebo e ao MPH de liberação prolongada OROS® em 336 crianças e adolescentes (6 - 17 anos) com TDAH com sintomas moderados, porém sem comorbidades psiquiátricas que apresentassem sintomatologia importante. Este ECR multicêntrico de fase III teve duração de sete semanas e foi realizado em cinco fases: a) *washout*⁷ inicial (3 - 42 dias); b) período de otimização de dose (quatro semanas); c) período de manutenção da dose (três semanas); d) *washout*⁷ imediato (uma semana); e e) visita de avaliação de segurança. Dentre os 336 participantes, 113 foram randomizados para o grupo LDX (dose média de 53,8 mg/dia [DP=15,6]); 112 para o grupo MPH OROS® (dose média de 45,4 mg/dia [DP=12,7]); e 111 para o grupo placebo. A eficácia foi medida pela sintomatologia da doença e melhora clínica pelas escalas ADHD-RS-IV e CGI, respectivamente. A segurança dos tratamentos foi avaliada por meio da ocorrência de EAs.

Wigal et al., 2009⁶⁴ incluíram 117 crianças de 6 a 12 anos com TDAH em ECR multicêntrico de fase III, *crossover* e duplo-cego para avaliar a eficácia da LDX. Após uma fase inicial de otimização de dose (30, 50, 70 mg/dia) com duração de quatro semanas, seguida por uma fase cruzada, controlada por placebo, sendo que cada participante recebeu LDX e placebo por uma semana, em ordem aleatória. A última fase consistiu em um acompanhamento de 30 dias para avaliação da segurança. A dosagem foi iniciada em 30 mg/dia de LDX e ajustada para a próxima dose disponível em intervalos semanais, até que a dose ideal fosse alcançada. A dose ideal foi definida como a dose que produziu uma redução no escore de ADHD-RS-IV \geq 30% e no escore de melhoria clínica (pela escala CGI) de um ou dois e teve efeitos colaterais

⁷ Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

toleráveis. A tolerabilidade foi determinada pelo investigador, com base na revisão dos EAs e no julgamento clínico. Com base nesses parâmetros, a maioria dos pacientes recebeu a dose de 50 mg/dia (42,7%). As avaliações eram semanais em ambiente escolar a cada duas semanas e acompanhamento de segurança por telefone (30 dias após a randomização). As medidas de eficácia incluíram avaliação comportamental e de interações sociais pela subescala SKAMP-D e pelo teste *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP), que consiste na aplicação de um teste de matemática e leva em consideração o número de problemas tentados (PERMP-A) e número de problemas corretos (PERMP-C) para avaliação da atenção e do comportamento em ambiente escolar e da performance acadêmica, respectivamente. As medidas de segurança incluíram EA emergentes do tratamento, exame físico, sinais vitais e eletrocardiogramas (ECG).

METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

O estudo de **Pelham et al., 2001**⁶⁶ foi um ECR de fase III, duplo-cego e *crossover* que avaliou a eficácia, efetividade, curso de duração e segurança do MPH de liberação prolongada OROS[®] de 70 crianças (entre 6 e 12 anos) com TDAH em uso de doses estáveis de MPH (média de 35 mg/dia), tendo como comparadores MPH de liberação imediata (média de 29 mg/dia) e placebo. Este estudo avaliou as crianças por um período de quatro semanas em ambiente natural, com base em suas atividades cotidianas (em casa e na escola), sendo avaliados por pais e professores; e laboratorial, onde foram submetidos a diversas atividades recreacionais, educativas e de interação social, sendo avaliados pelos investigadores. Todas as crianças receberam o tratamento por uma semana cada, sendo mantidos em sua rotina habitual durante a semana e submetidos às atividades de laboratório aos sábados. Como desfecho primário foi avaliada sintomatologia pela escala IOWA Conners' por pais e professores e SKAMP pelo investigador. Foram feitas também observações sobre o comportamento destas crianças nos contextos já citados anteriormente e avaliados EAs associados a cada tratamento.

Steele et al., 2007⁶¹, em seu ECR multicêntrico de fase III, paralelo e aberto, avaliaram a eficácia e tolerabilidade do MPH de liberação prolongada OROS[®] em relação aos cuidados usuais com MPH de liberação imediata em crianças de 6 a 12 anos com TDAH. Foram randomizadas 147 crianças para os grupos MPH OROS[®] uma vez ao dia (n=72; dose média = 37,8 mg [DP=11,9]) ou cuidados usuais com MPH de liberação imediata (n=73; dose média = 33,3 mg [DP=13,2]). Os indivíduos foram testados para uma dose clinicamente eficaz de qualquer medicamento do estudo durante quatro semanas e mantidos nessa dose por mais quatro semanas, totalizando oito semanas de acompanhamento. Como desfecho primário, avaliou-se a gravidade dos sintomas pela escala *Swanson, Nolan and Pelham – Fourth Edition* (SNAP-IV).

No ECR multicêntrico de fase III de **Wolraich et al., 2001**⁵⁹, crianças com TDAH com idades entre 6 e 12 anos foram randomizadas para receber MPH de liberação imediata três vezes ao dia (administrado a cada quatro horas; n = 97) ou MPH OROS[®] uma vez ao dia (n = 95) em um estudo duplo-cego de 28 dias. Os pacientes foram distribuídos em três níveis

de dose de tratamento (MPH OROS® 18 mg [n=31] / 5 mg MPH de liberação imediata [n=28] por dia; MPH OROS® 36 mg [n=41] / 10 mg MPH de liberação imediata [n=41], MPH OROS® 54 mg [n=22] / 15 mg MPH IR por dia [n=25]), com base em titulação ou conversão do tratamento anterior com MPH; ou placebo (n=89). Os desfechos avaliados foram os sintomas de TDAH pelas escalas: *IOWA Conners*, *Conners Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; melhora clínica pela escala CGI e Satisfação dos Pais com o tratamento. Além disso, os eventos adversos foram investigados.

METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

O estudo de **Newcorn et al., 2017**⁶⁵ reportou resultados de dois ECR multicêntricos (de dose flexível, em que foram feitos incrementos de doses de acordo com a avaliação dos pacientes durante o estudo; e de dose forçada – em que os incrementos de doses foram pré-estabelecidos em protocolo, independentemente da avaliação de resposta dos pacientes) de fase IV, duplo-cegos e paralelos que avaliaram a eficácia e segurança da LDX comparada ao MPH de liberação prolongada (OROS®) e ao placebo. O estudo de dose flexível teve duração total de 13 semanas, divididas nas seguintes fases: a) Recrutamento, triagem e *washout*⁸ (quatro semanas), b) Fase duplo-cega (oito semanas, sendo cinco de otimização de dose e três de manutenção da dose), c) Seguimento (uma semana). Nesse estudo, 93 pacientes foram randomizados para o grupo placebo, 186 para o LDX (dose média = 50,1 mg [DP=12,5]) e 185 para o MPH OROS® (dose média = 44,5 mg [DP=12,7]). Já o estudo de dose forçada teve duração de 11 semanas, também dividido em três fases: a) Recrutamento, triagem e *washout*⁵ (quatro semanas), b) Fase duplo-cega (seis semanas, sendo quatro de titulação de dose – com aumento forçado – e dois de manutenção da dose) e c) Seguimento (uma semana). A resposta clínica, em ambos os estudos, foi avaliada por meio de mudanças na sintomatologia (avaliada pelo ADHD-RS-IV) e melhora clínica (avaliada pelo CGI). Como desfechos de segurança, foram avaliados eventos adversos e mudanças n sinais vitais e no peso.

8.1.2.2. DESFECHOS DE EFICÁCIA

8.1.2.2.1. SINTOMATOLOGIA

METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**⁵⁰, observou-se que o grupo que recebeu MPH apresentou melhora estatisticamente significativa na sintomatologia medida pela escala CADS em relação à linha de base. Após duas semanas de tratamento, os pacientes do grupo MPH apresentaram redução de sintomas, enquanto no grupo placebo houve

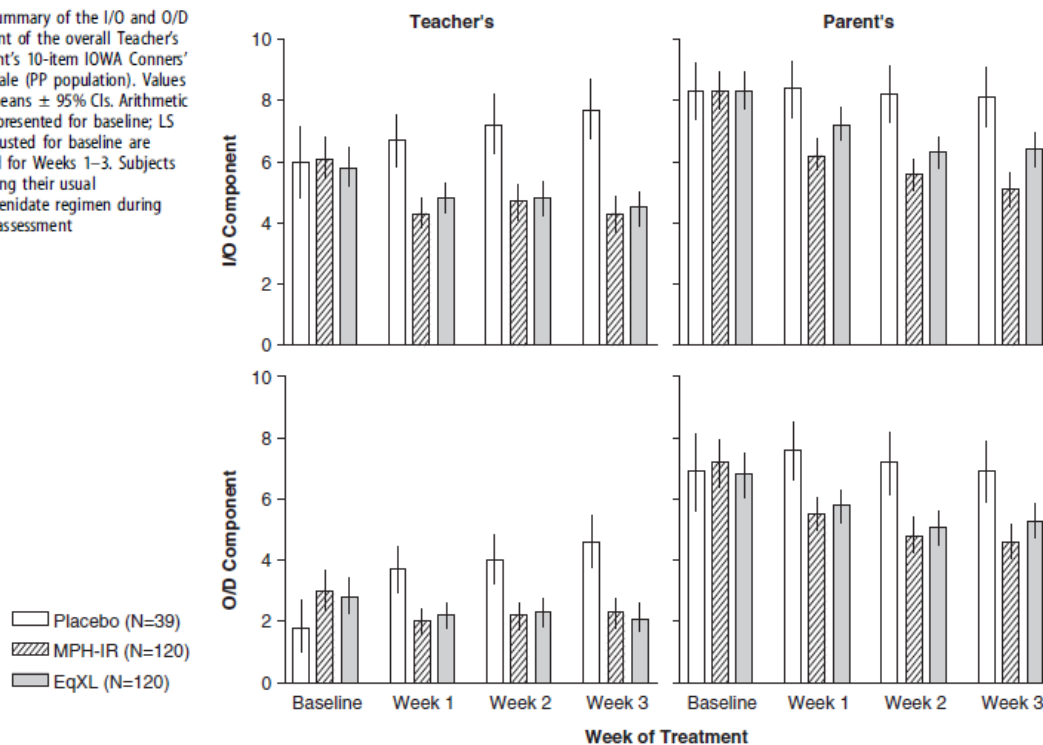
⁸ Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

aumento dos sintomas. Esses resultados foram observados tanto pela avaliação dos professores (-10,7 vs. 2,8, $p < 0,0001$) quanto dos pais (-6,3 vs. 0,5, $p < 0,0043$).

No estudo de **Findling et al., 2006**⁵¹, observou-se que os escores da escala de Iowa Conners' de desatenção e hiperatividade e de sintomas opostos/desafiadores aumentaram para o grupo placebo ao longo das semanas e foram reduzidos no grupo MPH na avaliação de professores. Estas reduções observadas indicam que houve melhora na sintomatologia daqueles que receberam tratamento ativo e a diferença entre o MPH e placebo atingiu significância estatística ($p \leq 0,05$). Quando avaliados pelos pais, o grupo placebo manteve escores estáveis de desatenção e hiperatividade e de sintomas opostos e desafiadores ao longo das semanas de tratamento, enquanto o grupo MPH apresentou reduções ($p \leq 0,05$). Ainda na avaliação de pais, observou-se que pacientes no grupo placebo apresentaram discreto aumento dos escores após a primeira semana de tratamento, com pequenas reduções ao longo das semanas, tanto para sintomas de desatenção/hiperatividade quanto para os desafiadores/opostos. Já os participantes do grupo MPH apresentaram reduções em três semanas, indicando melhora da sintomatologia. O desempenho entre os dois grupos de tratamento quanto à sintomatologia também foi estatisticamente significativo quando avaliado pelos pais ($p \leq 0,05$, **Figura 2**).

FIGURA 2. ESCORES NA ESCALA DE IOWA CONNERS' PARA DESATENÇÃO E HIPERATIVIDADE AVALIADA POR PROFESSORES E PAIS NO INÍCIO DO ESTUDO E NAS SEMANAS 1 A 3 (FONTE: FINDLING ET AL., 2006).

Fig. 1 Summary of the I/O and O/D component of the overall Teacher's and Parent's 10-item IOWA Conners' Rating Scale (PP population). Values are the means \pm 95% CIs. Arithmetic mean is presented for baseline; LS mean adjusted for baseline are presented for Weeks 1–3. Subjects were taking their usual methylphenidate regimen during baseline assessment



No estudo de **Findling et al., 2008**⁵², observou-se que o grupo que recebeu MPH de liberação prolongada apresentou melhora estatisticamente significativa dos sintomas quando comparado ao placebo, representada pelos escores da escala ADHD-RS-IV (média dos mínimos quadrados - MMQ [IC 95%] = -13,3 [-15,6 a -7,1], $p < 0,0001$). A redução de sintomas comportamentais pela manhã e à tarde avaliados por pais e professores também foi maior no grupo que recebeu MPH de liberação prolongada comparada ao placebo pelas escalas de Conners' para pais e para professores (Pais - manhã: diferença = -9,2, IC 95%: [-15,4 a -3,1], $p < 0,0032$; tarde: diferença = -7,0, IC 95%: [-13,3 a -0,3], $p < 0,0288$ / Professores - manhã: diferença = -9,2, IC 95%: [-15,4 a -3,1], $p < 0,0032$; tarde: diferença = -7,0, IC 95%: [-13,3 a -0,3], $p < 0,0288$). Maior proporção de pacientes que recebeu tratamento ativo apresentou melhora dos sintomas em relação ao placebo quando avaliados pelo investigador (66,3% vs. 23,5%, respectivamente, $p < 0,0001$) e pelos pais (60,7% vs. 24,7%, respectivamente, $p < 0,0001$).

No estudo de **Rapport et al., 1994**⁵³ a atenção das crianças (em tarefa), a *performance* acadêmica e o comportamento em sala de aula foram melhores e estatisticamente significante em todas as condições de medicação ativa em relação à linha de base e ao placebo ($p < 0,001$). As doses de 10 mg, 15 mg e 20 mg resultaram em melhora estatisticamente significante para as três medidas em sala de aula em comparação com a dose de 5 mg ($p < 0,0001$). A atenção das crianças também foi melhor e estatisticamente significante sob a dose de 20 mg em comparação com a dose de 10 mg ($p < 0,0001$) e 15 mg ($p < 0,01$). Nenhuma diferença adicional entre as doses foi significativa. As crianças concluíram uma porcentagem maior de atividades escolares recebendo 10 mg, 15 mg e 20 mg de MPH em comparação com a linha de base, placebo e MPH 5 mg ($p < 0,001$).

No estudo de **Rapport et al., 2008**⁵⁴ observou-se que houve redução da gravidade tanto das queixas físicas e comportamentais quanto dos sintomas emergentes após o tratamento. Estas reduções da condição basal para o tratamento com MPH de liberação imediata foram estatisticamente significantes, e foram de magnitude suficiente para serem consideradas clinicamente significativas (redução de 27% a 62%, valores de p não reportados). Também foram observadas reduções significativas nos endossos de sintomas entre placebo e MPH para classificações dos pais, que refletem características centrais/ secundárias do TDAH (por exemplo, sentado, dificuldade no relacionamento com os pares). Não foram observadas diferenças significativas entre as quatro doses ativas de MPH para crianças (valor de p não reportado).

No estudo de **Schultz et al., 2010**⁵⁵, a diferença entre os escores SKAMP para o grupo MPH SODAS® em comparação ao placebo foi estatisticamente significante para todas as medidas ($p < 0,0001$). No grupo placebo, o escore SKAMP combinado se deteriorou continuamente até 4,5 horas após a ingestão do medicamento, permanecendo estável posteriormente, mas com um nível de gravidade aumentado em comparação com o valor basal. Os testes de matemática seguiram um padrão semelhante, com aumento do número de problemas de matemática resolvidos corretamente nos

dois grupos de tratamento ativo, em comparação com uma piora no grupo placebo. A eficácia máxima foi novamente atingida às 3 horas, diminuindo posteriormente (1,5 horas: MPH=128,7, PLA=104,9, $p<0,0001$; 3,0 horas: MPH=135,7, PLA=101,6, $p<0,0001$; 4,5 horas: MPH=122,2, PLA=91,7, $p<0,0001$). A média de comportamento social positivo permaneceu estável no grupo de tratamento ativo (0,04 [DP=5,27] e diminuiu no grupo placebo (-2,44 [DP=5,96]), valor de $p=NR$. O MPH melhorou o comportamento perturbador em comparação com a visita de triagem (média=-8,8 [DP=21,9]), enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo placebo (média=0,6 [DP=25,3]), valor de $p=NR$.

No estudo de **Simonoff et al., 2013**⁵⁶, o MPH foi estatisticamente significante superior ao placebo com magnitudes de efeito de 0,39 (IC 95%: [0,09 a 0,70]; $p=0,011$) pela avaliação de pais e de 0,52 (IC 95%: [0,23 a 0,82]; $p=0,001$) pela avaliação de professores para o *Index of the Conners Rating Scale-Short Version*.

No estudo de **Wilens et al., 2006**⁵⁸ foi observada uma redução estatisticamente significante ($p=0,001$) na Escala de Classificação de TDAH avaliada pelo investigador, a principal medida de eficácia no tratamento com MPH ER OROS® (diferença média, DM = -14,93 [DP=10,72]) em comparação com o placebo (DM=-9,58 [DP=9,73]). Achados semelhantes foram observados com as medidas dos pais (MPH: DM=-14,00 [DP=10,31]; PLA: -10,14 [DP=10,00], $p=0,008$) e adolescentes (MPH: DM=-31,70 [DP=28,96]; PLA: -18,70 [DP=26,94], $p=0,001$).

No estudo de **Wolraich et al., 2001**⁵⁹ as crianças dos grupos MPH ER OROS® e MPH IR mostraram reduções significativamente maiores nos principais sintomas de TDAH do que as crianças que receberam placebo. Este resultado foi observado tanto no final da semana 1 quanto no final do tratamento, com base nas classificações médias dos professores e pais da IOWA Conners'. Ao final do estudo, os escores médios de desatenção e hiperatividade em relação à linha de base foram de 5,98 (DP=3,91), 6,35 (DP=4,31) e 9,77 (DP=4,02) para MPH ER OROS®, MPH IR e placebo, respectivamente, na avaliação pelos professores e de 6,29 (DP=3,54), 6,17 (DP=3,19), 10,11 (DP=3,92), respectivamente, na avaliação pelos pais. MPH IR três vezes ao dia e MPH ER OROS® uma vez ao dia não diferiram significativamente em nenhuma comparação direta (semana 1, $p=0,838$; fim do estudo, $p=0,539$).

LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**⁶², pacientes em uso de LDX, independentemente da dose recebida (30, 50 ou 70 mg), apresentaram melhora estatisticamente significativa na sintomatologia de TDAH, representado por melhoras na escala ADHD-RS-IV, quando comparados aos que receberam placebo. As maiores mudanças médias relativas ao escore de ADHD-RS-IV ocorreram no grupo que recebeu LDX 70 mg, em relação ao grupo placebo (-26,7 [DP=1,54] e -6,2 [1,56], respectivamente). Quanto às medidas de sintomas comportamentais avaliadas pelos pais, observou-se que, independentemente do horário de avaliação (manhã, tarde ou noite), o grupo que recebeu LDX apresentou melhoras

mais significativas em relação ao placebo. Quando avaliados pela escala CGI, maior proporção de pacientes que receberam tratamento ativo apresentou muita ou bastante melhora quando comparados ao placebo (70% vs. 18%, respectivamente, $p < 0,001$).

No estudo de **Findling et al., 2011**⁴⁰, pacientes nos diferentes grupos de tratamento ativo apresentaram maiores reduções médias (MMQ [SE]) em relação ao grupo placebo: LDX 30 mg: -18,3 (1,25); LDX 50 mg: -21,1 (1,28); LDX 70 mg: -20,7 (1,25); PLA: -12,8 (1,25), $p \leq 0,0056$. Maior proporção de pacientes que recebeu LDX, a despeito da dose, apresentou escore de CGI correspondente à normalidade ou à presença de sintomas leves em relação ao grupo placebo (69,1% vs. 39,5%, respectivamente, $p < 0,0001$). No que se refere à qualidade de vida, os grupos apresentaram aumento de dois pontos na escala YQOL, indicando melhora da qualidade. As diferenças observadas entre o *baseline* e o *endpoint* foram estatisticamente significantes para o grupo que recebeu LDX, mas não placebo (valores de p não fornecidos).

No estudo de **Coghill et al., 2013**⁶³, observou-se que os participantes do grupo LDX e MPH apresentaram maior redução dos escores da escala ADHD-RS-IV do que o grupo placebo, indicando melhoria da sintomatologia (MMQ [EP]: LDX: -24,3 [1,2], MPH: -18,7 [1,1]; PLA: -5,7 [1,1]). As alterações nos escores de ADHD – RS – IV da LDX e do MPH, quando comparados ao placebo, apresentaram diferença com significância estatística. Quanto à escala CGI, observou-se que maior proporção de pacientes do grupo LDX e MPH apresentaram melhora estatisticamente significativa em relação ao *baseline* comparado ao placebo 9% [IC 95%] – LDX: 78% [70 a 86]; PLA: 14% [8 a 21]; MPH: 61% [51 a 70]).

No estudo de **Wigal et al., 2009**⁶⁴, comparado com o placebo, a LDX demonstrou eficácia significativamente maior em cada período de pós-dose (1,5 horas a 13 horas), conforme medido pelas escalas SKAMP e PERMP ($p < 0,005$). As diferenças nas MMQ (IC 95%) do LDX versus placebo em 1,5 horas e 13 horas foram -0,45 (-0,62 a -0,28; $p < 0,0001$) e -0,26 (-0,43 a -0,08; $p < 0,005$), respectivamente. A diferença da pontuação média nas MMQ (IC 95%) do LDX versus placebo foi de -0,74 (-0,85 a -0,63; $p < 0,0001$). Os resultados para PERMP-A e PERMP-C também foram consistentes com os resultados do SKAMP-D.

METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

No estudo de **Pelham et al., 2001**⁶⁶, observou-se diferença estatisticamente significativa entre MPH ER OROS® e MPH IR somente quando se considerou sintomatologia pela avaliação dos pais por meio da escala IOWA Conners'. Pacientes que receberam MPH ER OROS® apresentaram maior redução de sintomas de desatenção/hiperatividade quando comparado ao MPH IR (média [DP]: 4,78 [2,86] vs. 5,93 [3,09], respectivamente, $p < 0,05$). Quanto à frequência de diferentes tipos de comportamentos, observou-se que maior proporção média de participantes que recebeu MPH obedeceu às regras comparado ao placebo (MPH IR: 60,2% (DP=22,3); MPH ER: 61,3% (23,2%), MPH

vs. PLA: $p < 0,05$). A proporção de pacientes que apresentou comportamentos negativos (falta de *compliance*, interrupção, reclamações, problemas de conduta e verbalizações negativas) foi maior quando administrado placebo.

No estudo de **Steele et al., 2007**⁶¹, o grupo que recebeu MPH ER OROS[®] apresentou superioridade estatisticamente significativa ao IR-MPH na taxa de remissão com base nos 18 sintomas de TDAH ($p = 0,0002$, $X^2 = 13,8$, $df = 1$) e gravidade dos sintomas de TDAH e TDO ($p = 0,004$, $F = 8,4$, $df = 1.127$), bem como nas seguintes avaliações secundárias: *IOWA Conners*, *Conners Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; Impressão Global Clínica - Gravidade.

No estudo de **Wolraich et al., 2001**⁵⁹ as crianças dos grupos MPH ER OROS[®] e MPH IR mostraram reduções significativamente maiores nos principais sintomas de TDAH do que as crianças que receberam placebo. Este resultado foi observado no final da semana 1 quanto no final do tratamento, com base nas classificações médias dos professores e pais da *IOWA Conners'*. MPH IR três vezes ao dia e MPH ER OROS[®] uma vez ao dia não diferiram significativamente em nenhuma comparação direta.

METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível reportado em **Newcorn et al., 2017**⁶⁵, observou-se que tanto a LDX quanto o MPH foram superiores ao placebo na redução dos escores de ADHD-RS-IV, que mensura sintomatologia (diferenças de tratamento - MMQ [IC 95%]: LDX vs. PLA: -12,2 [-15,1 a -9,4, $p < 0,0001$] e MPH vs. PLA: -10,1 [-13,0 a -7,3], $p < 0,0001$). Quando comparados entre si, os tratamentos ativos não apresentaram diferenças com significância estatística (diferenças de tratamento - MMQ [IC 95%]: -2,1 [-4,3 a 0,2], $p = 0,0717$). Em relação à melhora clínica, mais pacientes recebendo LDX e MPH apresentaram melhora comparados ao placebo (83,1%, 81% e 34,8%, respectivamente).

Similarmente, no estudo de dose forçada, também reportado no estudo de **Newcorn et al., 2017**⁶⁵, o grupo que recebeu LDX apresentou maior redução média dos sintomas quando comparado ao MPH e ao placebo (MMQ [IC 95%]: -3,4 [-5,4 a -1,3], $p = 0,0013$ e -8,5 [-11,0 a -6,0], $p < 0,0001$, respectivamente). Ademais, o grupo MPH também apresentou maior redução medida de sintomatologia em relação ao placebo (MMQ [IC95%]: -5,1 [-7,6 a -2,6], $p < 0,0001$). A redução de sintomas também foi maior no grupo que recebeu LDX ou MPH, comparado ao placebo (81,4%, 71,3% e 50%, respectivamente).

8.1.2.2.2. MELHORA CLÍNICA

METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**⁵⁰, observou-se que maior proporção de pacientes em uso de MPH apresentou melhora clínica quando avaliada pelo CGI-I comparados ao grupo placebo (69,8% vs. 40%, $p=0,0009$).

Findling et al., 2006⁵¹ reportaram que, em geral, 58,4% dos pacientes em uso de MPH e 18,5% do grupo placebo apresentaram melhora clínica. Quando se considerou apenas aqueles pacientes que apresentaram bastante ou muita melhora, de acordo com a escala CGI, esses resultados foram observados para 31,7% dos pacientes que receberam MPH e 13,2% dos que receberam placebo. Para estas duas categorizações, os resultados tiveram significância estatística ($p<0,01$).

No estudo de **Findling et al., 2008**⁵², observou-se que maior proporção de pacientes que recebeu MPH de liberação prolongada (OROS®) apresentou melhora dos sintomas em relação ao placebo quando avaliados pelo investigador (66,3% vs. 23,5%, respectivamente, $p<0,0001$) por meio da escala CGI e pelos pais (60,7% vs. 24,7%, respectivamente, $p<0,0001$), pela escala PGA.

No estudo de **Simonoff et al., 2013**⁵⁶, observou-se que quatro das 57 (7%) crianças que receberam placebo versus 24 das 61 (40%) que receberam MPH apresentaram melhora quando avaliadas pelo CGI-I (valor de $p=NR$).

No estudo de **Wilens et al., 2006**⁵⁸ foi observada uma redução na Escala de Classificação de TDAH avaliada pelo investigador, a principal medida de eficácia no tratamento com MPH ER OROS® em comparação com o placebo. Achados semelhantes foram observados com as medidas dos pais e adolescentes. Com base na pontuação da subescala de melhora da Impressão Global Clínica, 52% dos indivíduos no grupo MPH ER OROS® melhoraram em comparação com 31% que receberam placebo.

No estudo de **Wolraich et al., 2001**⁵⁹ 46,7% e 47,2% das crianças dos grupos MPH ER OROS® e MPH IR classificação “melhor” ou “muito melhor” em termos de melhora clínica após o tratamento. Dentre as crianças do grupo placebo, somente 16,7% obtiveram esta classificação (tratamento ativo vs. placebo, $p<0,001$).

LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**⁶², maior proporção de pacientes que receberam tratamento ativo apresentou melhora ou muita melhora quando comparados ao placebo (70% vs. 18%, respectivamente, $p<0,001$).

No estudo de **Findling et al., 2011**⁴⁰, pacientes nos diferentes grupos de tratamento ativo apresentaram maiores reduções médias (MMQ [SE]) em relação ao grupo placebo: LDX 30 mg: -18,3 (1,25); LDX 50 mg: -21,1 (1,28); LDX 70 mg: -20,7 (1,25); PLA: -12,8 (1,25), $p \leq 0,0056$. Maior proporção de pacientes que recebeu LDX, a despeito da dose, apresentou escore de CGI correspondente à normalidade ou à presença de sintomas leves em relação ao grupo placebo (69,1% vs. 39,5%, respectivamente, $p < 0,0001$). No que se refere à qualidade de vida, os grupos apresentaram aumento de dois pontos na escala YQOL, indicando melhoria da qualidade. As diferenças observadas entre o *baseline* e o *endpoint* foram estatisticamente significantes para o grupo que recebeu LDX, mas não placebo (valores de p não fornecidos).

No estudo de **Coghill et al., 2013**⁶³, observou-se maior proporção de participantes dos grupos lisdexanfetamina e MPH ER OROS® apresentaram melhora ou muita melhora comparado ao placebo quando avaliados pela escala CGI (78%, 61% e 14%, respectivamente). Os resultados foram estatisticamente significantes para as comparações entre os tratamentos ativos e o placebo ($p < 0,001$). A comparação entre ambos os tratamentos ativos, entretanto, não foi apresentada.

METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

No estudo de **Steele et al., 2007**⁶¹, 83% dos participantes que receberam MPH ER OROS® e 62% dos que receberam MPH IR apresentaram-se melhores ou muito melhores quando avaliados pela escala CGI (valor de $p = \text{NR}$).

Embora **Wolraich et al., 2001**⁵⁹ tenham reportado as porcentagens de pacientes que apresentaram melhora ou muita melhora segundo avaliação pela escala CGI (MPH ER OROS®: 46,7% e MPH IR: 47,2%), os autores não apresentaram o valor p da comparação entre os tratamentos ativos.

METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível reportado em **Newcorn et al., 2017**⁶⁵ observou-se que mais pacientes recebendo LDX e MPH apresentaram melhora clínica comparados ao placebo (83,1%, 81% e 34,8%, respectivamente). Similarmente, no estudo de dose forçada, também reportado no estudo de **Newcorn et al., 2017**⁶⁵, a melhora clínica também foi maior no grupo que recebeu LDX ou MPH, comparado ao placebo (81,4%, 71,3% e 50%, respectivamente).

8.1.2.3. DESFECHOS DE SEGURANÇA

METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**⁵⁰, observou-se que a frequência de EAs foi semelhante entre os grupos MPH e PLA (24,6% vs. 23,9%, respectivamente). Entretanto, quando foram reportados os dados de EA provavelmente relacionados à droga, observou-se que a frequência no grupo MPH foi maior do que no PLA (9,2% e 4,2%, respectivamente). Os EAs mais comumente citados no grupo MPH foram anorexia, cefaleia e insônia, enquanto no PLA, foram dor de garganta, cefaleia e vômitos. Após a randomização, apenas sete participantes abandonaram o tratamento, sendo as principais causas a ocorrência de eventos adversos e a percepção de efeitos terapêuticos insatisfatórios.

No estudo de **Findling et al., 2006**⁵¹, observou-se que maior proporção de pacientes que recebeu placebo apresentou EAs comparados ao grupo MPH (82,6% vs. 53,4%, $p = \text{NR}$). A comparação entre grupos evidenciou que houve diferença com significância estatística para TDAH, aumento de apetite, *rash* e infecções virais não especificadas e tiques. Dentre os EAs observados, 35,4% dos EA no grupo MPH foram considerados relacionados ao medicamento. Cerca de 15% dos pacientes foram retirados do estudo pós-randomização, dos quais 21,4% foram excluídos por não se adequarem a todos os critérios de elegibilidade. A retirada dos demais pacientes pode ter ocorrido por mais de uma razão, sendo elas: exacerbação da doença e EA (MPH: 9,5%; PLA: 33%), não adesão ao protocolo (MPH: 5%), retirada de consentimento pelo participante/ guardião legal (MPH: 11,9%; PLA: 16,7%), decisão médica (MPH: 2,4%; PLA: 11,9%) e perda de seguimento (MPH: 2,4%).

No estudo de **Findling et al., 2008**⁵², observou-se que 69,2% dos pacientes que receberam MPH de liberação prolongada apresentaram pelo menos um EA comparado a 57,6% no grupo placebo. Os principais eventos observados no grupo de tratamento ativo foram redução de apetite (18,7%), vômitos (9,9%), insônia, náusea e redução de peso (7,7% cada). Já no grupo placebo, redução de apetite, vômitos e insônia foram os principais EA reportados. Maior proporção de pacientes no grupo placebo descontinuou o estudo comparado ao MPH (62,3% vs. 27,5%, respectivamente). As principais razões para descontinuação foram participação a longo prazo (não definida pelo autor) e retirada de consentimento.

No estudo de **Rapport et al., 2008**⁵⁴, as crianças que reportaram maior proporção/número de queixas físicas foram relacionadas ao uso de psicoestimulante na linha de base, em relação ao placebo e diferentes dosagens de MPH (todas $p < 0.05$). Não surgiram diferenças significativas entre os diferentes regimes de MPH. As respostas dos pais mostraram um padrão semelhante de resultados. Mais queixas físicas e comportamentais foram relatadas na linha de base em relação a 5 mg e 20 mg de MPH (ambos $p < 0.05$).

No estudo de **Schulz et al., 2010**⁵⁵ todos os medicamentos foram bem tolerados ao longo do estudo. Nenhum paciente desistiu devido a EAs. Apenas um EA grave foi relatado: um caso de apendicite aguda durante o tratamento. Este EA foi considerado não relacionado ao tratamento pelo investigador e o paciente apresentou uma recuperação completa. Quatro EAs foram relatados como "graves" e relacionados a medicamentos (dois casos de "comportamento agressivo" e

um caso de falta de atenção no grupo placebo). Dos 147 participantes estudo, 90 pacientes (61%) apresentaram pelo menos um EA. Os EAs ocorreram no tratamento com placebo em 38 pacientes (26%), no MPH SODAS® em 44 pacientes (30%). Assim, as taxas de EA parecem ser semelhantes, apesar de não ter sido reportado o valor de p para diferença entre os grupos. Foram relatados menos distúrbios gastrointestinais no placebo do que em qualquer um dos dois tratamentos ativos.

No estudo de **Simonoff et al., 2013**⁵⁶ as crianças em uso de MPH apresentaram maior probabilidade de relatarem aos pais dificuldades para dormir (MPH: 21%, PLA:3%, $p<0,01$) e falta de apetite (MPH:15%, PLA:2%, $p=0,02$), mas os outros EAs relatados pelos pais mostraram diferenças não significativas. Não houve diferenças entre os grupos na alteração média no pulso (1,43, IC95%: (-3,38 a 6,24), $p=0,556$) ou pressão arterial sistólica (3,11, IC 95%: (-1,81 a 8,02), $p=0,213$) e diastólica (3,29, IC 95% (-1,00 a 7,58), $p=131$). O escore alvo de EA diminuiu em ambos os grupos entre a linha de base e a semana 16. Houve uma tendência marginalmente significativa para o grupo de tratamento ativo diminuir menos ao longo do tratamento. O escore de outros efeitos adversos também mostrou uma redução para ambos os grupos entre a linha de base e a semana 16 sem diferença de grupo.

METILFENIDATO IR VS. ER

No estudo de **Pelham et al., 2001**⁶⁶, os EAs reportados foram leves a moderados e nenhum resultou em descontinuação do estudo. Os EA mais comuns no grupo placebo foram cefaleia, dor abdominal e má qualidade do sono (23,2%, 11,6% e 10%, respectivamente). Na condição de uso de MPH IR, os EAs mais comuns foram redução de apetite, dor abdominal e cefaleia (24%, 17,4% e 15,9%). Quando em uso de MPH ER, os EAs mais comuns foram redução de apetite, má qualidade do sono, dor abdominal e cefaleia (18%, 16%, 13,2% e 11,8, respectivamente).

No estudo de **Steele et al., 2007**⁶¹ MPH ER OROS® e MPH IR foram ambos bem tolerados com um perfil de efeito colateral similar. Os EAs mais comuns ($\geq 10\%$ em qualquer grupo) foram diminuição do apetite (MPH ER OROS® = 17 [24%]; MPH IR= 23 [32%]), cefaleia (MPH ER OROS® = 14 (19%); MPH IR= 12 (16%), insônia (MPH ER OROS® = 12 [17%]; MPH IR= 10 [14%]).

LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**⁶², observou-se que mais pacientes no grupo que recebeu LDX em diferentes doses (67,6% a 83,6%) apresentaram EAs gerais em relação ao grupo placebo (47,2%). Similarmente, independente da dose de LDX considerada, maior proporção de pacientes apresentou redução de apetite, insônia e irritabilidade em relação ao grupo placebo. Maior proporção de pacientes que recebeu LDX 30 mg apresentou tontura e maior proporção

de pacientes randomizados para o grupo LDX 70 mg apresentou vômitos e perda de peso em relação ao placebo ($p < 0,05$). Cerca de 20% dos pacientes que receberam LDX e 25% dos pacientes que receberam placebo descontinuaram o tratamento, sendo o principal motivo a ocorrência de EA e a percepção de falta de eficácia para o primeiro e segundo grupos, respectivamente.

No estudo de **Findling et al., 2011**⁴⁰, observou-se que, a despeito da dose, 68,7% dos pacientes que receberam LDX e 58,4% dos pacientes do grupo placebo apresentaram EAs. Destes, 4,2% e 1,3%, respectivamente, descontinuaram o tratamento por EA. Os principais EA relatados foram redução de apetite, cefaleia, insônia e irritabilidade, para os grupos que receberam LDX; e cefaleia, infecção de vias aéreas superiores e vômitos no grupo placebo. Quatro e dois participantes apresentaram EAs graves no grupo LDX (insônia, irritabilidade, labilidade emocional, cefaleia e redução de apetite) e placebo (desconforto estomacal, agitação e irritabilidade), respectivamente. Nenhum óbito foi reportado.

No estudo de **Coghill et al., 2013**²⁴, observou-se que mais pacientes nos grupos que receberam LDX e MPH apresentaram EA em relação ao placebo (72,1%, 64,9% e 57,3%, respectivamente). A maioria dos EAs foram leves e moderados e os graves, não relacionados ao tratamento, exceto por um caso de *overdose* no grupo MPH. Os EAs mais comumente reportados (> 5%) foram redução de apetite (LDX e MPH), cefaleia (LDX, PLA e MPH), insônia (LDX e MPH), redução de peso (LDX), náusea (LDX e MPH), anorexia (LDX e MPH), nasofaringite (LDX, PLA, MPH), dor abdominal (LDX, PLA, MPH), alterações do sono (LDX) e tosse (MPH). Em relação ao placebo, o tratamento ativo esteve associado a discreta elevação de frequência cardíaca, pressão arterial e reduções de peso corporal em relação ao basal. Cerca de 40% dos pacientes abandonaram o tratamento, sendo o principal motivo a percepção de falta de eficácia (LDX: 9,7%; PLA: 48,6%; MPH: 19,6%).

No estudo de **Wigal et al., 2009**⁶⁴, os EAs emergentes do tratamento mais comuns durante a otimização da dose foram diminuição do apetite (47%), insônia (27%), dor de cabeça (17%), irritabilidade (16%), dor abdominal superior (16%) e labilidade (10%), que foram menos frequentes na fase de cruzamento (6%, 4%, 5%, 1%, 2% e 0%, respectivamente); cinco indivíduos (3,9%) relataram EAs graves (efeito embotado, insônia, aumento de insônia e irritabilidade, cada um relatado em um indivíduo; overdose acidental e dor abdominal superior, ambos relatados no mesmo sujeito). O investigador considerou que os EAs estavam relacionados ao medicamento em estudo em 100 indivíduos (77,5%). Durante o período de cruzamento duplo-cego, o investigador considerou que os EAs estavam relacionados ao medicamento em estudo em 20 indivíduos (17,4%) no grupo LDX e em oito indivíduos (7%) no grupo placebo. Não houve novos EAs com incidência $\geq 10\%$ durante o período de cruzamento duplo-cego. Os EAs relatados durante esta fase foram leves ou moderados, com exceção da insônia grave em um indivíduo tratado com LDX. A ideia suicida, relacionada ao medicamento do estudo após quatro dias de exposição ao LDX durante a otimização da dose e avaliada como de gravidade leve, ocorreu em um indivíduo, um sujeito masculino de 11 anos de idade sem outras condições clínicas relatadas no

início. A ideação suicida deste sujeito foi resolvida com a descontinuação do LDX sem EAs relatados adicionais no acompanhamento um mês após a descontinuação.

METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível que comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada e ao placebo, reportado por **Newcorn et al., 2017**⁶⁵, observou-se que o grupo que recebeu tratamento ativo teve maior proporção de EAs gerais quando comparado ao placebo (LDX: 83,2%, MPH:82,1%, PLA: 63,7%). A maioria dos EAs foram de intensidade leve a moderada, sendo que apenas dois casos (um no grupo LDX e outro no MPH) foi considerado sério. Os EA mais comumente reportados, nos grupos de tratamento ativo, foram redução de apetite (LDX: 53,3%, MPH:41,8%) e de peso (LDX: 20,1%, MPH:13,0%), cefaleia (15,2% em ambos os grupos), irritabilidade (LDX: 20,1%, MPH:7,6%) e insônia (LDX: 8,7%, MPH:8,2%). Já no grupo placebo, os EAs mais comuns foram irritabilidade, infecção de VAS, redução de apetite e cefaleia.

A mesma tendência foi observada no estudo de dose forçada reportado pelos mesmos autores. Pacientes em uso de LDX e MPH tiveram maior frequência de EA gerais quando comparados ao placebo (66,5%, 58,9% e 44,5%, respectivamente), dos quais três casos foram considerados sérios (um em cada grupo). Os EA mais comuns no grupo que recebeu LDX ou MPH foram redução de apetite (LDX: 31,7%, MPH:23,3%), cefaleia (LDX: 15,1%, MPH:16,0%) e redução de peso (LDX: 10,6%, MPH:5,0%), enquanto no grupo placebo, os mais comuns foram redução de apetite (10,0%) e cefaleia (8,2%)⁶⁵.

8.1.2.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)⁶⁷. Os itens mais frequentemente comprometidos foram à randomização e o relato seletivo de desfechos. No geral, os estudos apresentaram alto risco de viés (**Figura 3**).

FIGURA 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS PELO RISK OF BIAS 2.0.

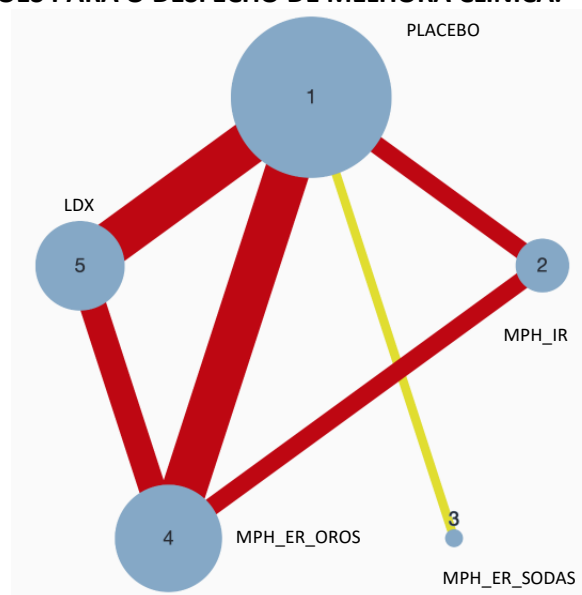
	Randomização	Desvios das intervenções	Desfechos incompletos	Medida dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Geral
Biederman et al., 2003	?	+	+	+	+	!
Biederman et al., 2007	+	?	+	+	+	!
Coghill et al., 2013	+	-	?	+	+	-
Newcorn et al., 2017 (flex_dose)	?	-	+	+	+	-
Findling et al., 2006	?	?	+	+	+	!
Findling et al., 2008	+	+	?	+	+	!
Findling et al., 2011	?	+	+	+	+	!
Newcorn et al., 2017 (forc_dose)	?	-	+	+	+	-
Rapport et al., 1994	-	?	-	-	-	-
Rapport et al., 2008	-	+	+	-	-	-
Schulz et al., 2010	?	+	+	-	-	-
Simonoff et al., 2013	+	+	+	+	-	!
Tucha et al., 2006	+	-	-	+	-	-
Wilens et al., 2006	?	+	+	?	-	-
Steele et al., 2007	+	+	+	?	-	-
Wolraich et al., 2001	+	-	-	-	-	-
Wigal et al., 2009	+	+	-	-	-	-

8.1.2.5. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS

8.1.2.5.1. MELHORA CLÍNICA (CGI-I)

Para este desfecho, foram incluídos dez estudos (nove publicações: Biederman et al., 2003⁵⁰; Findling et al., 2006⁵¹; Findling et al., 2008⁵²; Wolraich et al., 2001⁵⁹; Steele et al., 2007⁶¹; Biederman et al., 2007⁶²; Findling et al., 2011⁴⁰; Coghill et al., 2013⁶³; e Newcorn et al., 2017⁶⁵), totalizando cinco intervenções diferentes: MPH IR, MPH ER (apresentações SODAS® e OROS®), LDX e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as de LDX com placebo e MPH ER OROS® com placebo; a maior parte dos estudos apresentava alto risco de viés. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 4**. Cada nó da rede representa uma intervenção. Os números nos nós representam a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. A coloração dos ramos indica o risco de viés dos estudos (vermelho indica alto risco), com base no risco de viés dos estudos individuais.

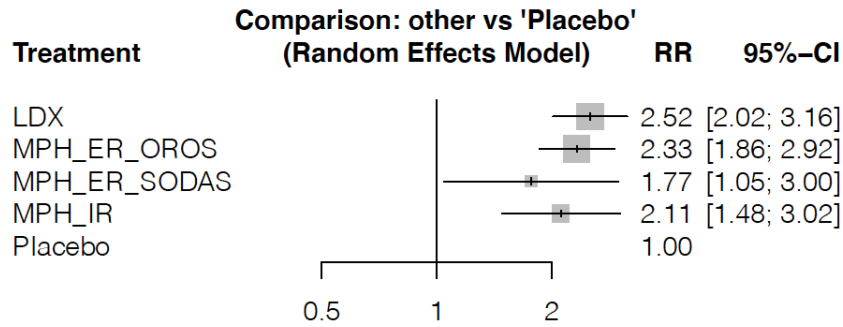
FIGURA 4. REDE DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.



Legenda: LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Para o desfecho de melhora clínica, observa-se que tanto para comparações diretas quanto indiretas, houve superioridade dos quatro tratamentos ativos (MPH nas três apresentações ou LDX) em relação ao placebo. A **Figura 5** ilustra os resultados das metanálises em rede da comparação entre os diferentes medicamentos para TDAH em relação ao placebo. Não foi observada heterogeneidade substancial entre os estudos ($\tau=0,21$). Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa em melhora clínica (**Quadro 6**).

FIGURA 5. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.



Desvio padrão entre estudos (τ): 0,21
 Número de estudos: 10
 Número de tratamentos: 5
 Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata; RR. Risco relativo.

QUADRO 6. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.

	LDX					
Meta-análise em rede	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]	Meta-análise pairwise	
	1,08 [0,86; 1,36]	MPH_ER_OROS	1,17 [0,83; 1,64]	.		2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	MPH_IR	.		2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	MPH_ER_SODAS		1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]		Placebo

Legenda: LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Em nenhuma das comparações foi observada inconsistência entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas (Quadro 7).

QUADRO 7. AVALIAÇÃO DA INCONSISTÊNCIA ENTRE ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS POR COMPARAÇÃO PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.

Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
LDX MPH_ER_OROS	3	0,08	0,13	-0,18	0,31	-0,30	0,93	0,32
LDX MPH_ER_SODAS	0	0,35	ND	0,35	ND	ND	ND	ND
LDX MPH_IR	0	0,18	ND	0,18	ND	ND	ND	ND
LDX Placebo	5	0,93	0,88	1,27	-0,39	-1,11	0,33	0,29
MPH_ER_OROS MPH_ER_SODAS	0	0,27	ND	0,27	ND	ND	ND	ND

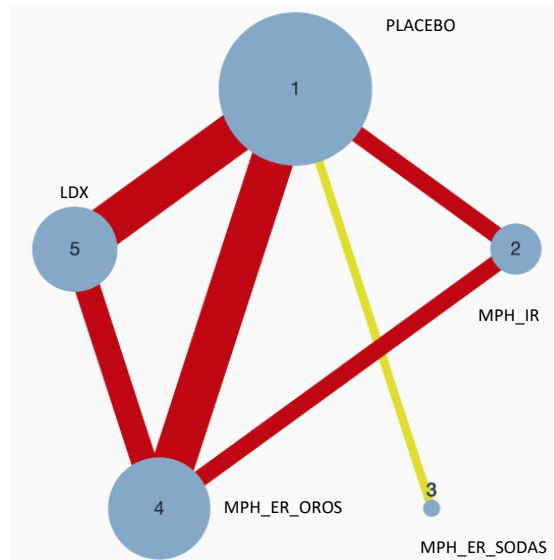
Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
MPH_ER_OROS MPH_IR	2	0,10	0,15	-0,23	0,38	-0,51	1,27	0,40
MPH_ER_OROS Placebo	5	0,84	0,85	0,80	0,05	-0,57	0,67	0,88
MPH_ER_SODAS MPH_IR	0	-0,18	ND	-0,18	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_SODAS Placebo	1	0,57	0,57	NA	ND	ND	ND	ND
MPH_IR Placebo	2	0,75	0,98	0,57	0,42	-0,30	1,13	0,25

Legenda: IC, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata; ND, não disponível.

8.1.2.5.2. EVENTOS ADVERSOS GERAIS

Para este desfecho, também foram incluídos dez estudos (nove publicações: Biederman et al., 2003⁵⁰; Findling et al., 2006⁵¹; Findling et al., 2008⁵²; Wolraich et al., 2001⁵⁹; Steele et al., 2007⁶¹; Biederman et al., 2007⁶²; Findling et al., 2011⁴⁰; Coghill et al., 2013⁶³; e Newcorn et al., 2017⁶⁵), totalizando cinco intervenções diferentes: MPH IR, MPH ER (apresentações SODAS® e OROS®), LDX e placebo. Assim como na meta-análise de melhora clínica, as comparações com maior número de estudos também foram as de LDX com placebo e MPH ER OROS® com placebo; e a maior parte dos estudos apresentavam alto risco de viés. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 6**.

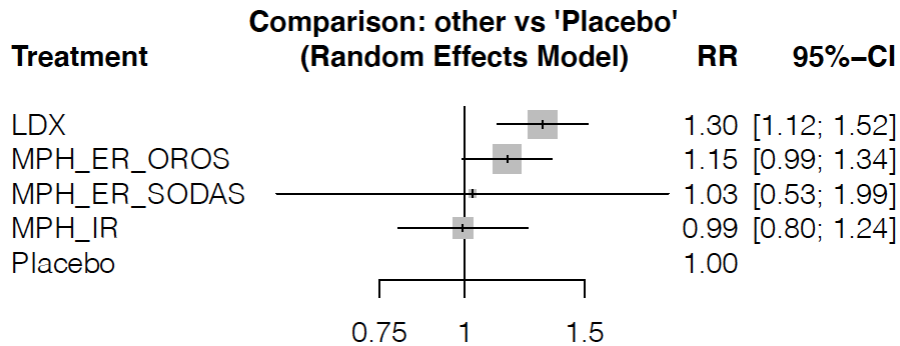
FIGURA 6. REDE DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.



Legenda: LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata.

A **Figura 7** representa o *forest plot* da comparação de todos os medicamentos ao placebo na meta-análise em rede. Observou-se diferença significativa apenas entre LDX e placebo (maior proporção de eventos adversos no braço ativo). Não foi observada heterogeneidade estatística significativa entre estudos ($\tau=0,15$).

FIGURA 7. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.



Desvio padrão entre estudos (τ): 0,15
 Número de estudos: 10
 Número de tratamentos: 5
 Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata; RR. Risco relativo.

As comparações da meta-análise em rede mostraram que placebo e MPH IR foram superiores à LDX, com menor risco de eventos adversos gerais. A diferença entre os resultados apresentados no *forest plot* e no **Quadro 7** deve-se ao fato de que, no último, os resultados foram listados de acordo com as preferências de direção dos desfechos, de modo que, para desfechos negativos, valores mais baixos são desejáveis. Entre as metanálises *pairwise*, observou-se superioridade do placebo em relação ao MPH ER OROS® e à LDX (**Quadro 8**).

QUADRO 8. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.

	Placebo	MPH_IR	MPH_ER_SODAS	MPH_ER_OROS	LDX
Placebo	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]	
MPH_IR	1,01 [0,81; 1,25]	.	1,04 [0,80; 1,35]	.	
MPH_ER_SODAS	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	.	.	
MPH_ER_OROS	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	.	0,93 [0,77; 1,12]
LDX	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	.

Meta-análise em rede (seta para baixo) e Meta-análise pairwise (seta para cima)

Legenda: LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Para estas análises, observou-se inconsistência apenas para a comparação entre o MPH de liberação imediata e o MPH ER OROS® (**Quadro 9**), indicando que houve divergência na direção dos achados entre a meta-análise em rede (RR = 0,86; IC 95%: [0,70; 1,07]) e *pairwise* (RR = 1,04; IC 95%: [0,80; 1,35]). Entretanto, embora tenha ocorrido esta discrepância, os efeitos não apresentaram significância estatística.

QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA INCONSISTÊNCIA ENTRE ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS POR COMPARAÇÃO PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.

Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
LDX MPH_ER_OROS	3	0,12	0,08	0,28	-0,20	-0,61	0,20	0,32
LDX MPH_ER_SODAS	0	0,24	ND	0,24	ND	ND	ND	ND
LDX MPH_IR	0	0,27	ND	0,27	ND	ND	ND	ND
LDX Placebo	5	0,26	0,29	-0,04	0,34	-0,19	0,87	0,21
MPH_ER_OROS MPH_ER_SODAS	0	0,12	ND	0,12	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_OROS MPH_IR	2	0,15	-0,04	0,55	-0,59	-1,05	-0,13	0,01
MPH_ER_OROS Placebo	5	0,14	0,21	-0,15	0,36	-0,04	0,75	0,08
MPH_ER_SODAS MPH_IR	0	0,03	ND	0,03	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_SODAS Placebo	1	0,03	0,03	ND	ND	ND	ND	ND
MPH_IR Placebo	2	-0,01	-0,15	0,23	-0,39	-0,83	0,06	0,09

Legenda: IC, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH_ER_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH_ER_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH_IR, metilfenidato de liberação imediata; ND, não disponível.



8.1.2.5.3. LIMITAÇÕES

A meta-análise conduzida apresenta algumas limitações. Os estudos incluídos apresentam risco de viés incerto ou alto quando avaliados pela ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, o que pode introduzir incertezas quanto à confiança que se tem nos resultados desses estudos. Considerando que todos apresentaram prejuízos quanto a este quesito, não foi possível realizar análises de sensibilidade considerando somente estudos com baixo risco de viés. Para a maioria das comparações entre tratamentos ativos, apenas as análises indiretas estão disponíveis. Embora existam algumas preocupações em relação ao emprego de evidências indiretas informar decisões, as análises não apresentaram heterogeneidade e inconsistências significativas entre as comparações diretas e indiretas, quando disponíveis, o que sugere a robustez do modelo.

8.1.2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica, embora a maioria das medidas de efeito tenham sido de grande magnitude. A avaliação foi penalizada pelo alto risco de viés dos estudos e pela evidência indireta. Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi muito baixa, considerando os mesmos fatores para *downgrade*, como também pela inconsistência observada em uma das comparações (Tabela 1).

TABELA 1. TABELA PERFIL DE EVIDÊNCIAS (SOF) DO WEBAPP GRADEPRO.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Número de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras Considerações			
Melhora Clínica									
10	Ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	grave ^{b,c}	não grave	associação forte	Comparado ao placebo, todos os medicamentos foram superiores ao placebo em melhora clínica, sendo que LDX, MPH ER OROS e MPH IR apresentaram grande magnitude de efeito (RR=2,52; IC 95%: [2,02; 3,16]; RR=2,33 [IC 95%: 1,86; 2,92]; e RR=2,11 [IC 95%: 1,48; 3,02], respectivamente), porém sem diferença entre os medicamentos ativos. Não houve inconsistência significativa entre os achados das metanálises em rede e pairwise.	 BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais									
10	Ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	grave ^d	grave ^b	não grave	nenhuma	Placebo e metilfenidato estiveram associados a menor risco de eventos adversos gerais comparados à LDX (RR=0,77 [IC 95%: 0,66; 0,90] e RR= 0,76 [IC 95%: 0,60; 0,98], respectivamente) nas metas análises em rede. As demais comparações não apresentaram diferença. Inconsistência foi verificada apenas para a comparação MPH ER OROS e MPH IR indicando que as metanálises pairwise e em rede apresentaram resultados discordantes, em direções diferentes (RR=1,04 [IC 95%: 0,80; 1,35] e RR=0,86 [IC 95%: 0,70; 1,07], respectivamente), embora sem significância estatística.	 MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: IC, Intervalo de confiança; RR, Risco Relativo.

Explicações: a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane; b. Evidência proveniente de comparações diretas e indiretas; c. Desfecho substituído para avaliação de resposta ao tratamento; d. Inconsistência entre achados da meta-análise em rede e pairwise na comparação MPH ER OROS – MPH IR

9. ANÁLISE ECONÔMICA

9.1. METODOLOGIA

O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁶⁸ e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)*⁶⁹. O modelo foi criado para avaliar a relação entre custo e efetividade dos fármacos atualmente disponíveis e registrados no Brasil para o tratamento de TDAH (**Quadro 10**).

QUADRO 10. ELEMENTOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.

Antecedentes e objetivos	O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância podendo persistir ao longo de toda a vida. Estas alterações ocorrem em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, acadêmicos, ocupacionais, nas interações sociais e na qualidade de vida. O diagnóstico é feito com base em avaliação clínica e psicossocial completa. O tratamento deve ter abordagem multimodal, integrando intervenções não farmacológicas (psicoeducação, acompanhamento psicopedagógico e suporte psicológico) e, frequentemente, farmacológico. Considerando a necessidade do tratamento medicamentoso para o controle de sintomas e redução dos impactos da doença e a indisponibilidade de medicamentos fornecidos pelo SUS, conduziu-se a presente avaliação econômica para comparar a relação custo-efetividade dos fármacos disponíveis para o tratamento de TDAH.
População-alvo	Crianças e adolescentes com TDAH (entre 6 e 17 anos)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Lisdexanfetamina Metilfenidato de liberação imediata Metilfenidato de Liberação prolongada (sistemas OROS® e SODAS®)
Horizonte temporal	12 meses
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Melhora clínica, avaliada pela escala CGI-I
Estimativa de custos	Para estimativa de custos, foram considerados os custos unitários de cada medicamento com base no PMVG 18% (Tabela CMED, outubro/2020) e SIASG (menor

	valor pago, no período de 28/04/2019 a 28/10/2020. Para o metilfenidato de liberação prolongada, considerou-se o custo médio dos sistemas SODAS® e OROS®. A partir dos custos unitários, foram estimados os custos anuais de cada tratamento.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Análise de Custo-Minimização
Análise de sensibilidade	Não realizada.

Com o objetivo de verificar a relação entre os custos e os desfechos relacionados à terapia com o MPH e a LDX, foi realizada análise de custo-minimização (ACM). A justificativa para tal análise econômica é que todos os medicamentos foram superiores ao placebo para o desfecho de melhora clínica, mas não apresentaram diferença significativa entre si.

Nesta análise, realizada sob a perspectiva do SUS, em um período de um ano, considerou-se o desfecho de melhora clínica avaliada pela escala CGI-I, representativa de resposta ao tratamento, pois foi a escala mais usada dentre os estudos recuperados pela RS conduzida no relatório. O período de um ano é o mais frequentemente avaliado nos ECRs e nas avaliações econômicas publicadas^{41,70,71}. As medidas de efetividade foram obtidas a partir da meta-análise em rede feita nesta revisão.

Foram utilizadas duas fontes de custo: a) fornecido pela tabela CMED, pelo preço PMVG 18%; e b) obtido do BPS/SIASG, utilizando-se o menor preço pago por comprimido em compras públicas. Considerando-se as diferentes apresentações e doses disponíveis, foram consideradas as seguintes médias diárias:

- Metilfenidato de liberação imediata: 40 mg/dia (20 mg duas vezes ao dia);
- MPH de liberação prolongada SODAS®: 40 mg/dia (40 mg uma vez ao dia);
- MPH de liberação prolongada OROS®: 54 mg/dia (54 mg uma vez ao dia);
- LDX: 50 mg/ dia (50 mg uma vez ao dia).

Para MPH de liberação imediata e de liberação prolongada – sistema SODAS®, considerou-se a dose média diária recomendada em bula^{30,31}. Já para MPH de liberação prolongada OROS® e LDX, considerou-se a dose média utilizada pelos participantes do estudo de Coghill et al., 2013, que incluiu crianças e adolescentes de 6 a 17 anos. Neste estudo, a dose média diária foi de cerca de 45 mg/dia para MPH OROS® e cerca de 54 mg de LDX⁶³. Como não existem comprimidos de 45 mg de metilfenidato OROS®, considerou-se a apresentação cuja dosagem fosse a mais próxima deste valor (54 mg).

As informações dos parâmetros utilizados nesta avaliação econômica, bem como de suas fontes, podem ser vistas no **Quadro 11**.

QUADRO 11. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTOS DOS TRATAMENTOS.

Estratégia	Apresentação	Frequência diária	Dose média diária	Fontes das dosagens	Cp/dia	Custo/cp	Custo diário	Custo anual	Fonte
MPH IR	10 MG CP com 60	2	40 mg/dia (início com 10 mg; dose máxima 60 mg)	Para MPH, em estudo com pacientes entre 6 e 17 anos, a dose média foi de cerca de 45 mg/ dia para MPH ER OROS e cerca de 54 mg de LDX ⁶³ . Para MPH ER SODAS E IR, utilizou-se a dose média de MPH recomendada - 40 mg/dia ^{30,31}	4	R\$ 0,53	R\$ 2,12	R\$ 773,80	CMED - PMVG 18%
MPH IR	10 MG CP	2			4	R\$ 0,29	R\$ 1,16	R\$ 423,40	SIASG (menor preço/cp)
MPH ER SODAS	40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD com 30	1	40 mg (início com 20mg; dose máxima 60 mg)		1	R\$ 6,16	R\$ 6,16	R\$ 2.248,40	CMED - PMVG 18%
MPH ER SODAS	40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD	1			1	R\$ 5,80	R\$ 5,80	R\$ 2.117,00	SIASG (menor preço/cp)
MPH ER OROS	54 MG CP REV LIB PROL com 30	1	45,4 mg (dose máxima 54 mg para crianças de 6 a 12 anos e de 72 mg para adolescentes)		1	R\$ 6,51	R\$ 6,51	R\$ 2.376,15	CMED - PMVG 18%
MPH ER OROS	54 MG COM REV LIB PROL	1	NA		1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	R\$ 2.190,00	SIASG (menor preço/cp)
MPHER	NA	1	NA		1	R\$ 6,34	R\$ 6,34	R\$ 2.312,28	CMED - PMVG 18%
MPH ER	NA	1	NA		1	R\$ 5,90	R\$ 5,90	R\$ 2.153,50	SIASG (menor preço/cp)
LDX	50 MG CAP DURA com 28	1	53,8 mg (dose máxima 70 mg/dia)		1	R\$ 9,68	R\$ 9,68	R\$ 3.533,20	CMED - PMVG 18%
LDX	50 MG CAP DURA	1			1	R\$ 8,88	R\$ 8,88	R\$ 3.241,20	SIASG (menor preço/cp)

Legenda: ACM, Análise de Custo-Minimização; CAP, cápsula; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CP, comprimido; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; LIB, liberação; MICROG, microgrânulos; MPH, metilfenidato; NA, Não se Aplica; PMVG, preço máximo de Venda ao Governo; PROL, prolongada; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

9.2. RESULTADOS

Com base na metodologia anteriormente exposta, a ACM evidenciou que LDX e MPH ER, quando comparados ao MPH IR resultaram em custos incrementais anuais de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para os preços SIASG. Na comparação entre LDX e MPH ER, o tratamento com a LDX agregou custo incremental de R\$ 1.087,70, considerando-se a mesma fonte de custos. Os resultados podem ser vistos na **Tabela 2**, abaixo.

TABELA 2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA TDAH.

Comparação	ACM CMED PMVG 18%	ACM SIASG (menor valor/cp)
LDX: MPH IR	R\$ 2.759,40	R\$ 2.817,80
LDX: MPH ER	R\$ 1.220,93	R\$ 1.087,70
MPH ER: MPH IR	R\$ 1.538,48	R\$ 1.730,10

Legenda: ACM, Análise de Custo-Minimização; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Cp, comprimido; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; PMVG, preço máximo de Venda ao Governo; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

9.3. LIMITAÇÕES

A presente análise econômica foi realizada com base nos dados provenientes de uma meta-análise em rede, o que significa que algumas comparações entre tratamentos ativos foram obtidas de modo indireto, dada a indisponibilidade de estudos de comparação diretas entre as intervenções de interesse. Embora não tenha sido verificada inconsistência entre os resultados das meta-análises direta e indireta, comparações indiretas podem introduzir algum grau de incerteza ao modelo. Para o desfecho de melhora clínica, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções, de modo que se pressupôs que elas tivessem eficácia semelhante para a condução de uma análise de custo-minimização. Se considerados outros desfechos, o resultado da avaliação econômica, bem como o modelo empregado poderia ser diferente. Entretanto, o desfecho de melhora clínica foi o mais homoganeamente apresentado, permitindo a agregação dos resultados. Considerando que se trata de uma ACM e que foi utilizado o menor preço pago em compras públicas federais, não foi feita análise de sensibilidade. A presente avaliação apresenta incertezas que devem ser levadas em consideração no momento da tomada de decisão.

10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

10.1. METODOLOGIA

10.1.1. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL NO CASO BASE E CENÁRIOS CONSIDERADOS

O caso base levou em consideração os dados de utilização do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH no Estado de São Paulo (fonte: Secretaria Estadual de Saúde - SES/São Paulo), enviados pela Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde (CMATS). Inicialmente, realizou-se cálculo do impacto orçamentário considerando somente os dados para o Estado para o ano de 2021 a 2025. Partiu-se do pressuposto de que os dados enviados seriam correspondentes a 2020. Para estimativa do quantitativo de usuários nos anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE (0,77%)⁷². Posteriormente, extrapolou-se os dados para os demais estados brasileiros, proporcionalmente à estimativa populacional de cada um deles, por meio de uma regra de três simples. Novamente, considerou-se que o quantitativo obtido foi referente ao ano de 2020, sendo aplicada a taxa de crescimento populacional para a estimativa dos anos 2021 a 2025. O **Quadro 12** apresenta a população elegível deste cenário.

QUADRO 12. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O CASO BASE.

Estado	População	Número de demandas por medicamentos para o tratamento de TDAH					
		2020	2021	2022	2023	2024	2025
SP	46.289.333	4.764	4.801	4.838	4.875	4.912	4.950
RJ	17.366.189	1.787	1.801	1.815	1.829	1.843	1.857
MG	21.292.666	2.191	2.208	2.225	2.242	2.260	2.277
ES	4.064.052	418	421	425	428	431	435
DF	3.055.149	314	317	319	322	324	327
GO	7.113.540	732	738	743	749	755	761
MS	2.809.394	289	291	294	296	298	300
MT	3.526.220	363	366	369	371	374	377
BA	14.930.634	1.537	1.548	1.560	1.572	1.585	1.597
RN	3.534.165	364	367	369	372	375	378
PE	9.616.621	990	997	1.005	1.013	1.021	1.028
PB	4.039.277	416	419	422	425	429	432
AL	3.351.543	345	348	350	353	356	358
SE	2.318.822	239	240	242	244	246	248
CE	9.187.103	946	953	960	968	975	982
MA	7.114.598	732	738	744	749	755	761
PI	3.281.480	338	340	343	346	348	351
TO	1.590.248	164	165	166	167	169	170
AM	4.207.714	433	436	440	443	447	450
RR	631.181	65	65	66	66	67	67
RO	1.796.460	185	186	188	189	191	192
AC	894.470	92	93	93	94	95	96
AP	861.773	89	89	90	91	91	92
PA	8.690.745	894	901	908	915	922	929
PR	11.516.840	1.185	1.194	1.204	1.213	1.222	1.232
SC	7.252.502	746	752	758	764	770	776

Estado	População	Número de demandas por medicamentos para o tratamento de TDAH					
		2020	2021	2022	2023	2024	2025
RS	11.422.973	1.176	1.185	1.194	1.203	1.212	1.222
Total	211.755.692	21.793	21.961	22.130	22.301	22.472	22.646

As informações fornecidas pela Secretaria do Estado de São Paulo foram estratificadas para o uso de MPH (49,2%) e LDX (50,8%), mas não permite discriminar qual o tipo de metilfenidato utilizado. Deste modo, adotou-se a premissa de que, dentre os pacientes que utilizaram MPH, 39,2% utilizariam MPH de liberação prolongada e 10% o de liberação imediata. Com base nos dados apresentados anteriormente, foram construídos os seguintes cenários (**Quadro 13**):

QUADRO 13. CENÁRIOS CONSIDERADOS NO CASO BASE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Medicamento	Cenário
MPH IR	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
MPH ER (sistema SODAS e OROS conjuntamente)	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
LDX	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
Mix de tratamentos	Considerou-se que, dos pacientes elegíveis, 10% receberiam MPH de liberação imediata, 39,2% MPH de liberação prolongada e 50,8% LDX. Aplicou-se ainda taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5% para cada medicamento.
	Considerou-se que, dos pacientes elegíveis, 10% receberiam MPH de liberação imediata, 39,2% MPH de liberação prolongada e 50,8% LDX. Nesse cenário, todos os pacientes elegíveis receberiam algum tratamento.
*De acordo com a SES/SP, atualmente existem 2.345 demandas para o MPH e 2.419 para a LDX, totalizando 4764 demandas.	

10.1.2. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL NO CENÁRIO ALTERNATIVO E SUB CENÁRIOS CONSIDERADOS

10.1.2.1. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1

Para o cálculo da análise de impacto orçamentário (AIO) do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH, foi considerada a prevalência da doença para crianças brasileiras entre 6 e 17 anos (7,6%)¹². Além disso, dados de estimativas populacionais foram consultados no sítio eletrônico do IBGE para obtenção das populações esperadas para os anos de 2021 a 2025. Com base nesses parâmetros, a estimativa da população elegível pode ser vista no **Quadro 14**. Entendendo que o método epidemiológico tende a superestimar a população elegível, considerou-se a porcentagem de crianças que de fato recebem o tratamento farmacológico, uma vez feito o diagnóstico. Aplicou-se a porcentagem de 6,1% à população

elegível, que é referente ao uso de medicamentos por crianças entre 4 a 17 anos nos Estados Unidos⁷³. A população estimada para este conjunto de análises pode ser vista no **Quadro 15**. A partir desta população elegível, foram construídos cenários que consideram diferentes taxas de difusão dos medicamentos (30 a 50%, com incrementos anuais de 5% ou 100%, **Quadro 16**) e proporções de uso (**Quadro 17**).

QUADRO 14. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH NO BRASIL DE 2021 A 2025.

Idade	2021	2022	2023	2024	2025	Fonte
6	3.000.808	2.939.271	2.916.339	2.968.671	2.951.650	IBGE
7	2.940.057	3.000.193	2.938.653	2.915.734	2.968.071	IBGE
8	2.900.511	2.939.443	2.999.562	2.938.035	2.915.136	IBGE
9	2.908.140	2.899.918	2.938.823	2.998.935	2.937.431	IBGE
10	2.897.723	2.907.465	2.899.248	2.938.147	2.998.266	IBGE
11	2.889.438	2.896.970	2.906.721	2.898.518	2.937.419	IBGE
12	2.932.374	2.888.683	2.896.216	2.905.981	2.897.810	IBGE
13	2.952.242	2.931.607	2.887.946	2.895.484	2.905.259	IBGE
14	2.975.387	2.951.466	2.930.841	2.887.217	2.894.772	IBGE
15	3.051.110	2.973.643	2.949.757	2.929.178	2.885.617	IBGE
16	3.086.465	3.048.318	2.970.968	2.947.136	2.926.643	IBGE
17	3.095.316	3.083.653	3.045.570	2.968.347	2.944.579	IBGE
6 - 17 anos	35.629.571	35.460.630	35.280.644	35.191.383	35.162.653	Cálculo
6 - 17 anos com TDAH (prevalência 7,6%¹²)	2.707.847	2.695.008	2.681.329	2.674.545	2.672.362	Cálculo

QUADRO 15. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH EM USO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE 2021 A 2025.

Ano	População 6 a 17 anos com TDAH	População 6 a 17 anos com TDAH em uso de medicamento
2021	2.707.847	165.179
2022	2.695.008	164.395
2023	2.681.329	163.561
2024	2.674.545	163.147
2025	2.672.362	163.014

QUADRO 16. CENÁRIOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Medicamento	Cenário
MPH IR	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
MPH ER (sistema SODAS e OROS conjuntamente)	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.

Medicamento	Cenário
LDX	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
Mix de tratamentos	Considerou-se que 7% receberiam MPH de liberação imediata, 38% MPH de liberação prolongada e 40% LDX. 15% não receberiam medicamento e não foram incluídos na AIO. Aplicou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5% para cada medicamento.
	Considerou-se que 7% receberiam MPH de liberação imediata, 38% MPH de liberação prolongada e 40% LDX. 15% não receberiam medicamento e não foram incluídos na AIO. Nesse cenário, não foram aplicadas taxas de difusão.

Legenda: AIO; análise de impacto orçamentário; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata.

QUADRO 17. PROPORÇÕES DE USO DOS DIFERENTES TRATAMENTOS PARA TDAH.

Tratamento	Proporções de Uso	Fonte
MPH IR	7%	Christensen et al., 2010 ⁷⁴
MPH ER	38%	Christensen et al., 2010 ⁷⁴ A proporção de uso de MPH e AMP foi semelhante entre os grupos, sendo discretamente maior em MPH. No estudo de Grebla et al., 2019 ⁷⁵ , 45,8% iniciaram o tratamento com MPH ER e 54,2% com LDX. Deste modo, considerou-se razoáveis as proporções adotadas ao lado.
LDX	40%	
TSP	15%	Com base nos dados de Picket et al., 2016 ⁷⁶ , considerou-se que quem não responde a estimulantes recebia apenas TSP

Legenda: AMP; anfetaminas; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; TSP, terapia de suporte padrão.

10.1.2.2. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2

O impacto da incorporação dos medicamentos para toda a população de 6 a 17 anos com TDAH, sem considerar a fração que de fato recebe tratamento também foi calculada. Para tanto, a estimativa da população elegível considerou somente a população de 6 a 17 anos em cada ano e a prevalência mencionada anteriormente. Foram utilizados os mesmos cenários descritos para o cenário epidemiológico 1.

10.2. CUSTOS

No que diz respeito aos custos, o cálculo das doses diárias e quantitativo anual foram os mesmos explicitados na análise econômica. Na AIO, consideraram-se os custos anuais de cada medicamento, para as bases SIASG e CMED. Para as apresentações do MPH de liberação prolongada (SODAS® e OROS®), utilizou-se o valor médio das duas apresentações.

10.3. RESULTADOS

No caso base, que considerou dados de demanda do Estado de São Paulo, observou-se que, independentemente da base administrativa considerada, o cenário menos oneroso em cinco anos foi aquele em que os pacientes com TDAH usariam somente MPH de liberação imediata (SIASG 30% – 50%: R\$ 4.136.222,82; SIASG 100%: R\$ 10.320.766,17; CMED 30% - 50%: R\$ 7.559.303,77; CMED 100%: R\$ 18.862.089,89). O cenário que considerou a incorporação dos quatro medicamentos evidenciou impacto de R\$ 24.745.452,20 pelo menor preço pago identificado no SIASG, a uma taxa de difusão de 30% a 50% (**Quadros 18 e 19**). Extrapolando os dados para o Brasil, considerando taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 18.921.610,40 para o MPH de liberação imediata; R\$ 96.239.225,31 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 144.848.189,95 para a LDX; e de R\$ 113.200.817,85 para os quatro medicamentos. Para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 20 e 21**).

No cenário epidemiológico 1, que incorporou a porcentagem de pacientes que de fato recebem o tratamento, considerou taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 138.637.987,90 para o MPH de liberação imediata; R\$ 705.141.490,18 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 1.061.297.700,48 para a LDX; e de R\$ 702.177.505,61 para os quatro medicamentos. Para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 22 e 23**).

Já no cenário epidemiológico 2, que considerou a estimativa total as crianças e adolescentes com TDAH (6 a 17 anos), taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 2.272.753.900,01 para o MPH de liberação imediata; R\$ 11.559.696.560,38 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 17.398.322.958,68 para a LDX; e de R\$ 11.511.106.649,42 para os quatro medicamentos. Assim como nos cenários anteriores, para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mantendo-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 24 e 25**).

QUADRO 18. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	4.801	R\$ 609.782,73	R\$ 3.101.481,12	R\$ 4.667.991,93	R\$ 3.648.098,77	R\$ 2.032.609,10	R\$ 10.338.270,41	R\$ 15.559.973,09	R\$ 12.160.329,24
2022	4.838	R\$ 716.891,07	R\$ 3.646.256,28	R\$ 5.487.924,71	R\$ 4.288.887,32	R\$ 2.048.260,19	R\$ 10.417.875,09	R\$ 15.679.784,88	R\$ 12.253.963,78
2023	4.875	R\$ 825.612,72	R\$ 4.199.237,09	R\$ 6.320.207,69	R\$ 4.939.327,72	R\$ 2.064.031,79	R\$ 10.498.092,73	R\$ 15.800.519,23	R\$ 12.348.319,30
2024	4.912	R\$ 935.966,18	R\$ 4.760.517,62	R\$ 7.164.982,45	R\$ 5.599.530,61	R\$ 2.079.924,84	R\$ 10.578.928,04	R\$ 15.922.183,23	R\$ 12.443.401,36
2025	4.950	R\$ 1.047.970,13	R\$ 5.330.192,90	R\$ 8.022.392,02	R\$ 6.269.607,77	R\$ 2.095.940,26	R\$ 10.660.385,79	R\$ 16.044.784,04	R\$ 12.539.215,55
AIO 5 anos		R\$ 4.136.222,82	R\$ 21.037.685,01	R\$ 31.663.498,80	R\$ 24.745.452,20	R\$ 10.320.766,17	R\$ 52.493.552,07	R\$ 79.007.244,47	R\$ 61.745.229,22

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 19. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO (CMED 10/2020 – PMVG18%).

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	4.801	R\$ 1.114.430,51	R\$ 3.330.149,65	R\$ 5.088.531,74	R\$ 4.001.835,84	R\$ 3.714.768,35	R\$ 11.100.498,82	R\$ 16.961.772,47	R\$ 13.339.452,79
2022	4.838	R\$ 1.310.180,22	R\$ 3.915.090,43	R\$ 5.982.332,34	R\$ 4.704.758,30	R\$ 3.743.372,07	R\$ 11.185.972,66	R\$ 17.092.378,12	R\$ 13.442.166,57
2023	4.875	R\$ 1.508.878,41	R\$ 4.508.841,86	R\$ 6.889.595,77	R\$ 5.418.268,50	R\$ 3.772.196,03	R\$ 11.272.104,65	R\$ 17.223.989,43	R\$ 13.545.671,26
2024	4.912	R\$ 1.710.558,87	R\$ 5.111.504,94	R\$ 7.810.476,37	R\$ 6.142.487,82	R\$ 3.801.241,94	R\$ 11.358.899,86	R\$ 17.356.614,15	R\$ 13.649.972,93
2025	4.950	R\$ 1.915.255,75	R\$ 5.723.181,69	R\$ 8.745.130,04	R\$ 6.877.538,86	R\$ 3.830.511,50	R\$ 11.446.363,39	R\$ 17.490.260,08	R\$ 13.755.077,72
AIO 5 anos		R\$ 7.559.303,77	R\$ 22.588.768,57	R\$ 34.516.066,26	R\$ 27.144.889,31	R\$ 18.862.089,89	R\$ 56.363.839,38	R\$ 86.125.014,24	R\$ 67.732.341,26

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 20. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	21961	R\$ 2.789.518,78	R\$ 14.188.069,67	R\$ 21.354.247,23	R\$ 16.688.632,78	R\$ 9.298.395,94	R\$ 47.293.565,55	R\$ 71.180.824,09	R\$ 55.628.775,93
2022	22130	R\$ 3.279.497,76	R\$ 16.680.204,10	R\$ 25.105.120,75	R\$ 19.619.991,13	R\$ 9.369.993,59	R\$ 47.657.726,01	R\$ 71.728.916,43	R\$ 56.057.117,50
2023	22301	R\$ 3.776.857,02	R\$ 19.209.876,20	R\$ 28.912.491,64	R\$ 22.595.502,92	R\$ 9.442.142,54	R\$ 48.024.690,50	R\$ 72.281.229,09	R\$ 56.488.757,31
2024	22472	R\$ 4.281.681,17	R\$ 21.777.516,28	R\$ 32.777.007,55	R\$ 25.615.674,33	R\$ 9.514.847,04	R\$ 48.394.480,62	R\$ 72.837.794,55	R\$ 56.923.720,74
2025	22646	R\$ 4.794.055,68	R\$ 24.383.559,06	R\$ 36.699.322,79	R\$ 28.681.016,69	R\$ 9.588.111,36	R\$ 48.767.118,12	R\$ 73.398.645,57	R\$ 57.362.033,39
AIO 5 anos		R\$ 18.921.610,40	R\$ 96.239.225,31	R\$ 144.848.189,95	R\$ 113.200.817,85	R\$ 47.213.490,46	R\$ 240.137.580,80	R\$ 361.427.409,74	R\$ 282.460.404,87

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 21. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL (CMED 10/2020 – PMVG18%).

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	21961	R\$ 5.098.086,05	R\$ 15.234.139,21	R\$ 23.278.053,28	R\$ 18.306.842,24	R\$ 16.993.620,17	R\$ 50.780.464,03	R\$ 77.593.510,94	R\$ 61.022.807,48
2022	22130	R\$ 5.993.564,86	R\$ 17.910.015,76	R\$ 27.366.843,34	R\$ 21.522.439,08	R\$ 17.124.471,04	R\$ 51.171.473,60	R\$ 78.190.980,98	R\$ 61.492.683,09
2023	22301	R\$ 6.902.531,79	R\$ 20.626.197,58	R\$ 31.517.220,61	R\$ 24.786.470,70	R\$ 17.256.329,47	R\$ 51.565.493,95	R\$ 78.793.051,53	R\$ 61.966.176,75
2024	22472	R\$ 7.825.141,44	R\$ 23.383.146,71	R\$ 35.729.891,11	R\$ 28.099.492,34	R\$ 17.389.203,20	R\$ 51.962.548,26	R\$ 79.399.758,03	R\$ 62.443.316,31
2025	22646	R\$ 8.761.550,03	R\$ 26.181.329,94	R\$ 40.005.568,08	R\$ 31.462.064,93	R\$ 17.523.100,07	R\$ 52.362.659,88	R\$ 80.011.136,17	R\$ 62.924.129,85
AIO 5 anos		R\$ 34.580.874,18	R\$ 103.334.829,21	R\$ 157.897.576,43	R\$ 124.177.309,29	R\$ 86.286.723,95	R\$ 257.842.639,72	R\$ 393.988.437,65	R\$ 309.849.113,49

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 22. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	165179	R\$ 20.980.997,35	R\$ 106.713.693,42	R\$ 160.613.152,13	R\$ 106.265.134,17	R\$ 69.936.657,84	R\$ 355.712.311,40	R\$ 535.377.173,77	R\$ 354.217.113,89
2022	164395	R\$ 24.361.766,28	R\$ 123.908.983,68	R\$ 186.493.521,19	R\$ 123.388.145,91	R\$ 69.605.046,52	R\$ 354.025.667,64	R\$ 532.838.631,98	R\$ 352.537.559,75
2023	163561	R\$ 27.700.702,07	R\$ 140.891.501,89	R\$ 212.053.650,31	R\$ 140.299.279,99	R\$ 69.251.755,17	R\$ 352.228.754,74	R\$ 530.134.125,77	R\$ 350.748.199,97
2024	163147	R\$ 31.084.445,85	R\$ 158.101.922,83	R\$ 237.956.792,33	R\$ 157.437.358,82	R\$ 69.076.546,32	R\$ 351.337.606,29	R\$ 528.792.871,85	R\$ 349.860.797,37
2025	163014	R\$ 34.510.076,36	R\$ 175.525.388,36	R\$ 264.180.584,51	R\$ 174.787.586,73	R\$ 69.020.152,71	R\$ 351.050.776,72	R\$ 528.361.169,03	R\$ 349.575.173,45
AIO 5 anos		R\$ 138.637.987,90	R\$ 705.141.490,18	R\$ 1.061.297.700,48	R\$ 702.177.505,61	R\$ 346.890.158,56	R\$ 1.764.355.116,80	R\$ 2.655.503.972,40	R\$ 1.756.938.844,44

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1 (CMED 10/2020 – PMVG18%).

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	165179	R\$ 38.344.581,36	R\$ 114.581.567,43	R\$ 175.082.805,48	R\$ 116.258.238,51	R\$ 127.815.271,22	R\$ 381.938.558,09	R\$ 583.609.351,59	R\$ 387.527.461,70
2022	164395	R\$ 44.523.228,03	R\$ 133.044.646,03	R\$ 203.294.739,32	R\$ 134.991.487,18	R\$ 127.209.222,95	R\$ 380.127.560,09	R\$ 580.842.112,34	R\$ 385.689.963,38
2023	163561	R\$ 50.625.421,02	R\$ 151.279.265,17	R\$ 231.157.582,77	R\$ 153.492.933,34	R\$ 126.563.552,55	R\$ 378.198.162,92	R\$ 577.893.956,92	R\$ 383.732.333,36
2024	163147	R\$ 56.809.504,48	R\$ 169.758.590,02	R\$ 259.394.341,19	R\$ 172.242.666,00	R\$ 126.243.343,28	R\$ 377.241.311,17	R\$ 576.431.869,31	R\$ 382.761.480,00
2025	163014	R\$ 63.070.139,55	R\$ 188.466.666,99	R\$ 287.980.637,17	R\$ 191.224.498,10	R\$ 126.140.279,09	R\$ 376.933.333,99	R\$ 575.961.274,35	R\$ 382.448.996,19
AIO 5 anos		R\$ 253.372.874,44	R\$ 757.130.735,65	R\$ 1.156.910.105,93	R\$ 768.209.823,13	R\$ 633.971.669,09	R\$ 1.894.438.926,26	R\$ 2.894.738.564,51	R\$ 1.922.160.234,62

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	2707847	R\$ 343.950.776,24	R\$ 1.749.404.810,19	R\$ 2.633.002.493,97	R\$ 1.742.051.379,80	R\$ 1.146.502.587,47	R\$ 5.831.349.367,29	R\$ 8.776.674.979,92	R\$ 5.806.837.932,66
2022	2695008	R\$ 399.373.217,74	R\$ 2.031.294.814,35	R\$ 3.057.270.839,23	R\$ 2.022.756.490,39	R\$ 1.141.066.336,39	R\$ 5.803.699.469,58	R\$ 8.735.059.540,66	R\$ 5.779.304.258,25
2023	2681329	R\$ 454.109.869,96	R\$ 2.309.696.752,36	R\$ 3.476.289.349,32	R\$ 2.299.988.196,52	R\$ 1.135.274.674,89	R\$ 5.774.241.880,90	R\$ 8.690.723.373,29	R\$ 5.749.970.491,30
2024	2674545	R\$ 509.581.079,43	R\$ 2.591.834.800,54	R\$ 3.900.931.021,82	R\$ 2.580.940.308,49	R\$ 1.132.402.398,73	R\$ 5.759.632.890,08	R\$ 8.668.735.604,05	R\$ 5.735.422.907,76
2025	2672362	R\$ 565.738.956,65	R\$ 2.877.465.382,95	R\$ 4.330.829.254,34	R\$ 2.865.370.274,22	R\$ 1.131.477.913,30	R\$ 5.754.930.765,90	R\$ 8.661.658.508,67	R\$ 5.730.740.548,44
AIO 5 anos		R\$ 2.272.753.900,01	R\$ 11.559.696.560,38	R\$ 17.398.322.958,68	R\$ 11.511.106.649,42	R\$ 5.686.723.910,77	R\$ 28.923.854.373,75	R\$ 43.532.852.006,59	R\$ 28.802.276.138,41

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

QUADRO 25. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (CMED 10/2020 – PMVG18%).

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	2707847	R\$ 628.599.694,51	R\$ 1.878.386.351,28	R\$ 2.870.209.925,86	R\$ 1.905.872.762,45	R\$ 2.095.332.315,02	R\$ 6.261.287.837,59	R\$ 9.567.366.419,55	R\$ 6.352.909.208,15
2022	2695008	R\$ 729.888.984,14	R\$ 2.181.059.771,00	R\$ 3.332.700.644,57	R\$ 2.212.975.199,70	R\$ 2.085.397.097,54	R\$ 6.231.599.345,73	R\$ 9.522.001.841,62	R\$ 6.322.786.284,85
2023	2681329	R\$ 829.924.934,75	R\$ 2.479.987.953,60	R\$ 3.789.468.569,98	R\$ 2.516.277.595,79	R\$ 2.074.812.336,87	R\$ 6.199.969.883,99	R\$ 9.473.671.424,94	R\$ 6.290.693.989,47
2024	2674545	R\$ 931.303.352,06	R\$ 2.782.927.705,32	R\$ 4.252.366.249,01	R\$ 2.823.650.262,27	R\$ 2.069.563.004,57	R\$ 6.184.283.789,60	R\$ 9.449.702.775,59	R\$ 6.274.778.360,60
2025	2672362	R\$ 1.033.936.713,87	R\$ 3.089.617.491,69	R\$ 4.720.994.052,02	R\$ 3.134.827.837,62	R\$ 2.067.873.427,75	R\$ 6.179.234.983,38	R\$ 9.441.988.104,05	R\$ 6.269.655.675,25
AIO 5 anos		R\$ 4.153.653.679,32	R\$ 12.411.979.272,89	R\$ 18.965.739.441,44	R\$ 12.593.603.657,83	R\$ 10.392.978.181,75	R\$ 31.056.375.840,28	R\$ 47.454.730.565,74	R\$ 31.510.823.518,33

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

10.4. LIMITAÇÕES DA AIO

A presente AIO apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas à população elegível. Embora a população do caso base tenha sido estimada a partir dados de utilização do MPH e da LDX, as informações eram provenientes apenas do Estado de São Paulo. Deste modo, a extrapolação para o Brasil foi feita considerando este único estado, o que pode não refletir de modo fidedigno as características socioeconômicas e demográficas dos demais estados brasileiros. Entretanto, não foram localizados dados de utilização de medicamentos para TDAH no Brasil e não houve retorno de outras Secretarias Estaduais de Saúde em tempo hábil para inclusão na presente análise. Ademais, deve-se considerar ainda que os dados informados pela SES/SP são gerais e podem incluir demandas de outras faixas etárias além da pediátrica.

Para os demais cenários, a população elegível foi calculada de acordo com o método epidemiológico. Embora se tenha utilizado a estimativa populacional e prevalência de TDAH brasileiras, este quantitativo pode não capturar de maneira fidedigna número de crianças e adolescentes que poderiam fazer uso do medicamento. Isso se deve ao fato de haver grande variabilidade quanto à prevalência geral de TDAH, que em geral considera cidades ou estados específicos ou avalia com diferentes sistemas de classificação, o que pode resultar em diferenças nas frequências obtidas. Em geral, o método epidemiológico tende a superestimar a população elegível, deste modo, com o intuito de reduzir este efeito, considerou-se o percentual de pacientes que de fato recebem tratamento descrito na literatura. Entretanto, o valor utilizado provém de estudo conduzido nos Estados Unidos, que têm características socioeconômicas e modelo de sistema de saúde distintos, o que pode limitar a extrapolação dos dados à nossa realidade.

Para os cenários que mesclaram as tecnologias, outro fator que se deve considerar é a escassez de dados quanto às proporções de uso dos medicamentos. Foram localizados alguns estudos que descreveram as proporções de uso do MPH e da LDH para o tratamento de TDAH, mas todos eles foram conduzidos com base em registros americanos. Deste modo, as proporções consideradas no “*mix de tecnologias*” foram oriundas destes dados. Além disso, também não foram localizados dados que pudessem fornecer taxas de difusão do medicamento que pudessem refletir a perspectiva do SUS, considerando as barreiras de acesso desde o agendamento de consultas médicas, realização de exames à obtenção do medicamento.

Todos os fatores apresentados anteriormente resultam em incertezas à estimativa de impacto orçamentário proposta, devendo ser levadas em consideração para a tomada de decisão.

11. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE*²⁵, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*⁷⁷, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU*⁷⁸; *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud*⁷⁹ *Finnish National Institute for Health and Welfare*⁸⁰, *Scottish Medicines Consortium – SMC*⁸¹ e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*⁸² foram pesquisados quanto às recomendações acerca do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH.

A agência NICE²⁵ recomenda o uso do MPH como primeira linha de tratamento farmacológico para crianças a partir de cinco anos e adolescentes e considerar troca para LDX em caso de pouca melhora dos sintomas e prejuízos associados após seis semanas de tratamento com dose adequada.

O CADTH⁷⁷ avaliou a LDX em 2009 e não recomendou sua incorporação devido à ausência de evidências de que o medicamento ofereça benefícios terapêuticos superiores quando comparados a outras opções menos onerosas. Não foi identificada avaliação do MPH para o tratamento de TDAH. Entretanto, em relatório avaliando as principais diretrizes na área, foi fornecido quadro em que constam a LDX e diferentes apresentações do MPH como medicamentos com financiamento público no Canadá (RC0290-000). Diversas revisões sistemáticas sobre TDAH foram localizadas no site, mas não apresentam recomendações.

O SMC⁸¹ refere que a indicação do uso de metilfenidato para pacientes com TDAH deve ser feito de acordo com avaliação de especialista. Metilfenidato OROS[®] é recomendado como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. A lisdexanfetamina é recomendada após falha de tratamento com metilfenidato⁸¹.

No site do PBAC⁸² foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS e da lisdexanfetamina, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos.

Nas demais agências de avaliação de tecnologia em saúde não foram localizadas avaliações do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para pacientes de seis a dezessete anos completos com TDAH.

Utilizou-se o termo “*deficit-hyperactivity disorder, attention*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Attention deficit hyperactivity disorder) Status (Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status)* .

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

Detectaram-se os seguintes medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: MMH-MAP (Prospecta®), SHP465 (Mydayis®), viloxazina (Supernus®), serdexmetilfenidato e TRN-110 (**Quadro 26**).

QUADRO 26. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para TDAH
MMH-MAP (Prospecta®)	Não definido	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
SHP465 (Mydayis®)	Estimulador da liberação de dopamina/inibidor de captação de dopamina	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2017)
Viloxazina (Supernus®)	Inibidor da receptação de norepinefrina	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Serdexmetilfenidato	Agonista de adrenoceptor $\alpha 2$	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
TRN-110	Não definido	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 23/10/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Ainda não recrutando

^b Concluído

^c Ativo, não recrutando

O MMH-MAP está sendo desenvolvido para a indicação. O estudo de fase 3 “*Clinical Trial of Efficacy and Safety of Prospecta in the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children*” (NCT04569357) tem previsão de ser iniciado em novembro de 2020. É um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os responsáveis pelo estudo pretendem alocar 366 indivíduos. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2022 (169).

O SHP465 (Mydayis®) é uma combinação de sais de anfetamina (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroamfetamina e sulfato de dextroanfetamina) de longa duração. O medicamento foi registrado no FDA em 2017 e tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com TDAH a partir de 13 anos de idade (170).

A viloxazina está em fase de pré-registro no FDA para o tratamento não estimulante do TDAH em pacientes de 6 a 17 anos, em sistema de liberação prolongada (171). Foi localizado um estudo de extensão de fase 3 (NCT02736656), cujo objetivo é avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos aprovados para TDAH no FDA. A previsão de término do estudo é junho de 2021 (172).

O serdexmetilfenidato é uma pró-droga formulada em sistema de liberação prolongada. O medicamento está em fase de pré-registro no FDA (171). Foram localizados dois estudos clínicos de fase 3 (NCT03460652 e NCT03292952), que avaliaram sua segurança e a eficácia, respectivamente, em crianças de 6 a 12 anos de idade (173,174).

O TRN-110 é um medicamento oral de liberação prolongada que está em desenvolvimento para o tratamento de crianças e adultos com TDAH. A companhia farmacêutica responsável pela tecnologia solicitou registro no FDA (171,175).

13. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Com base na abordagem GRADE⁸³, foi construída tabela EtD (do Inglês, *Evidence-to-Decision*), com a sumarização dos achados e análise dos principais fatores que poderiam influenciar na decisão de incorporação do MPH e LDX (Tabela 3). Em reunião de consenso que contou com a participação de representantes das áreas técnicas do Ministério da Saúde, de metodologistas, especialistas e representantes de sociedades médicas e de coletivos de pacientes, foram discutidos cada item desta tabela. A sumarização dos principais pontos discutidos encontra-se na **Tabela 3**. Cabe ressaltar que, posteriormente a esta reunião, os custos dos medicamentos foram atualizados para apresentação ao plenário da Conitec, tendo resultado em diferenças no impacto orçamentário estimado.

TABELA 3. SÍNTESE DOS ACHADOS REFERENTES AO USO DO METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA (TABELA ETD).

PERGUNTA

Deve-se usar metilfenidato ou lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos?

População:	Crianças com idade entre 6 e 17 anos com TDAH
Intervenção:	Metilfenidato (liberações prolongada ou imediata) ou lisdexanfetamina
Comparação:	Comparação dos medicamentos e apresentações entre si
Principais desfechos:	Melhora clínica e eventos adversos gerais
Perspectiva:	SISTEMAÚNICO DE SAÚDE (SUS)

AVALIAÇÃO

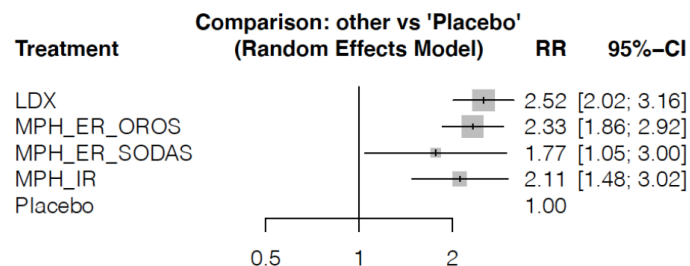
Problema O problema é uma prioridade?		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Não ○ Provavelmente não ○ Provavelmente sim ● Sim ○ Há variabilidade ○ Não é possível dar uma resposta 	<ul style="list-style-type: none"> · TDAH é o tipo de transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância, podendo também estar presente na idade adulta; · A prevalência mundial estimada em crianças e adolescentes é de 3% a 8%, dependendo do sistema de classificação utilizado. · No Brasil, os dados de prevalência são semelhantes aos relatados em todo o mundo, com 7,6% de crianças e adolescentes entre de 6 a 17 anos com sintomas de TDAH; · O TDAH gera uma demanda crescente por serviços de saúde mental e está associado a mais sintomas, problemas familiares e escolares em comparação com a população em geral; · O TDAH também está associado a resultados psicológicos negativos, como um risco aumentado de desenvolver distúrbios de personalidade e possivelmente condições psicóticas. 	
Efeitos desejáveis Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

- o Não relevante
- o Pequeno
- Moderado
- o Grande
- o Há variabilidade
- o Não é possível dar uma resposta

- Melhora na sintomatologia:
 - Todos os tratamentos ativos foram superiores ao placebo.
 - MPH OROS vs. MPH IR: MPH OROS superior ao IR na taxa de remissão e na gravidade dos sintomas, IOWA-Conners' e CGI (Steele et al., 2007); O estudo de Wolraich et al., 2001 não encontrou diferenças em sintomatologia quando avaliado pelo IOWA Conners';
 - LDX vs. MPH: Nos estudos de Newcorn et al., 2007, pacientes em uso de LDX apresentaram maior redução de sintomas.

- Melhora clínica (todos os medicamentos foram superiores ao placebo, mas não diferentes entre si);

FIGURA 4. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.



Between-study standard deviation: 0.21 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5
 All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

QUADRO 5. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA

	LDX	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]
	1,08 [0,86; 1,36]	MPH_ER_OROS	1,17 [0,83; 1,64]	.	2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	MPH_IR	.	2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	MPH_ER_SODAS	1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]	Placebo

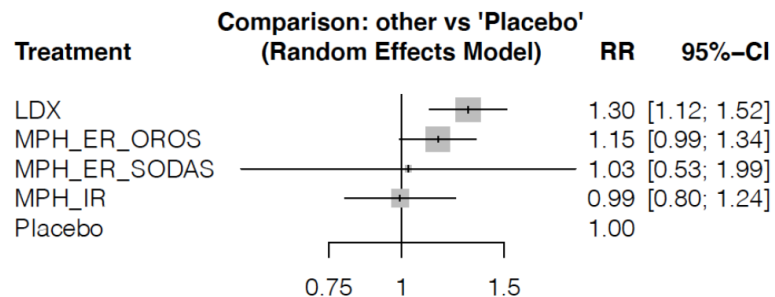
Meta-análise em rede

Meta-análise pairwise

- Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca.

· Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, rash cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades.

Figura 6. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.



Between-study standard deviation: 0.15 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5
All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

QUADRO 7. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS

	Placebo	MPH_IR	MPH_ER_SODAS	MPH_ER_OROS	LDX
Placebo	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]	
MPH_IR	1,01 [0,81; 1,25]	.	1,04 [0,80; 1,35]	.	
MPH_ER_SODAS	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	.	.	
MPH_ER_OROS	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	.	0,93 [0,77; 1,12]
LDX	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	.

Meta-análise em rede (down arrow) / Meta-análise pairwise (up arrow)

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?

JULGAMENTO

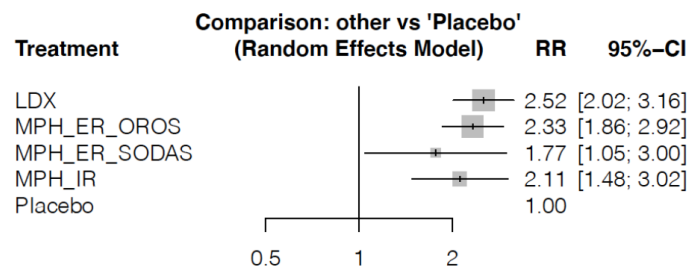
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

- Grande
- Moderado
- Pequeno
- Não relevante
- Varies
- Não é possível dar uma resposta

- Melhora na sintomatologia:
 - Todos os tratamentos ativos foram superiores ao placebo.
 - MPH OROS vs. MPH IR: MPH OROS superior ao IR na taxa de remissão e na gravidade dos sintomas, IOWA-Conners' e CGI (Steele et al., 2007); O estudo de Wolraich et al., 2001 não encontrou diferenças em sintomatologia quando avaliado pelo IOWA Conners';
 - LDX vs. MPH: Nos estudos de Newcorn et al., 2007, pacientes em uso de LDX apresentaram maior redução de sintomas.
- Melhora clínica (todos os medicamentos foram superiores ao placebo, mas não diferentes entre si);

FIGURA 4. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.



Between-study standard deviation: 0.21 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5
 All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

QUADRO 5. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA

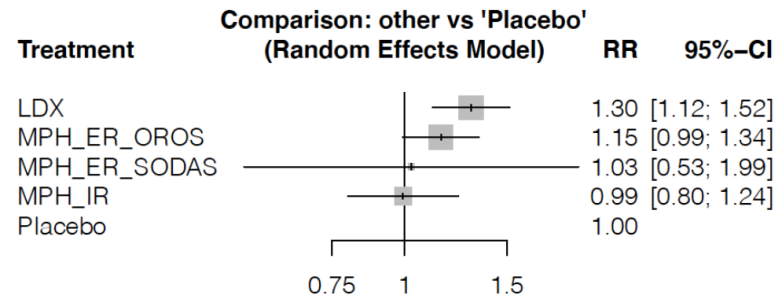
	LDX	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]
	1,08 [0,86; 1,36]	MPH_ER_OROS	1,17 [0,83; 1,64]	.	2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	MPH_IR	.	2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	MPH_ER_SODAS	1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]	Placebo

Meta-análise em rede (vertical arrow on left) and Meta-análise pairwise (vertical arrow on right)

- Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca.

· Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, rash cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades.

Figura 6. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.



Between-study standard deviation: 0.15 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5
All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

QUADRO 7. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS

	Placebo	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]
	1,01 [0,81; 1,25]	MPH_IR	.	1,04 [0,80; 1,35]	.
	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	MPH_ER_SODAS	.	.
	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	MPH_ER_OROS	0,93 [0,77; 1,12]
	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	LDX

Meta-análise em rede (left arrow) Meta-análise pairwise (right arrow)

Certeza da evidência

Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muito baixo ● Baixo ○ Moderado ○ Alto ○ Nenhum estudo incluído 	<ul style="list-style-type: none"> · A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica, embora a maioria das medidas de efeito tenham sido de grande magnitude. A avaliação foi penalizada pelo alto risco de viés dos estudos e pela evidência indireta. · Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi muito baixa, considerando os mesmos fatores para <i>downgrade</i>, como também pela inconsistência observada em uma das comparações. 	

Valores e preferências

Existe uma incerteza importante sobre a variabilidade (enquanto) como as pessoas que valorizam o resultado principal?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incerteza ou variabilidade ● Possivelmente incerteza ou variabilidade importante ○ Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante ○ Nenhuma incerteza ou variabilidade importante 	<ul style="list-style-type: none"> · Todos os medicamentos considerados são de administração por via oral, o que representa maior comodidade e facilidade de uso. · O metilfenidato está disponível em diversas apresentações. O medicamento de liberação imediata deve ser administrado em dois períodos, mais comumente de manhã e no início da tarde, podendo haver maior risco de esquecimento de doses. · Ambas as apresentações de metilfenidato ER (SODAS® e OROS®) e lisdexanfetamina são medicamentos administrados uma vez ao dia, o que confere maior praticidade e reduz a chance de esquecimento de doses subsequentes. · Poucos estudos reportaram adesão ao tratamento. Em um deles, discute-se que a substituição de um medicamento em regime de múltiplas doses para administração uma vez ao dia pode aumentar a adesão ao tratamento em aproximadamente 25%. Entretanto, esta discussão foi baseada em resultados para outras condições clínicas, que não TDAH. Ademais, neste estudo a adesão ao tratamento foi de 100% em todos os braços de tratamento. Em um ensaio clínico randomizado, observou-se que a proporção de pacientes que perderam uma dose do medicamento no grupo que recebeu metilfenidato uma vez ao dia foi inferior ao que recebeu metilfenidato de duas a três vezes ao dia (56% vs. 84%, respectivamente)⁴⁹. Este estudo, entretanto, não apresentou nenhuma análise estratificada de acordo com esta variável, de modo que não podem ser tiradas conclusões definitivas acerca de eficácia e adesão ao medicamento. · Frequentemente ocorrem anorexia, cefaleia, insônia e irritabilidade, fatores que podem resultar em dificuldades por parte do usuário. 	

Equilíbrio dos efeitos

O equilíbrio entre efeitos desejáveis e efeitos indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorecer a comparação ○ Provavelmente favorece a comparação ○ Não favorece a intervenção ou a comparação ● Provavelmente favorece a intervenção ○ Favorece a intervenção ○ Há variabilidade ○ Não é possível dar uma resposta 	<p>Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Metilfenidato (em suas diferentes apresentações) e lisdexanfetamina resultam em melhora clínica quando comparado ao placebo, mas não apresentam diferenças significativas entre si. · Quanto à segurança, os resultados sugerem que há maior risco de eventos adversos gerais com a lisdexanfetamina quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata. 	

Recursos necessários*

Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ● Grandes custos ○ Custos moderados ○ necessidade de recursos similares ○ Economia moderada ○ Grande economia ○ Há variabilidade ○ Não é possível dar uma resposta 	<p>· Valor base: preço unitário mínimo pago em compras federais no ano de 2019-2020 (BPS/SIASG)</p> <p>Metilfenidato: 10 mg- R\$ 0,51 40mg- R\$ 5,71 54mg- R\$ 6,29</p> <p>Lisdexanfetamina: 50mg- R\$ 8,85</p> <p>Acesso 100% (com preços PMVG18%).</p> <p>· Ano 1 MPH IR: R\$ 2.055.797.743,04 MPH ER: R\$ 6.063.614.977,68 LDX: R\$ 9.260.973.486,69 Mix: R\$ 6.152.468.928,21</p> <p>· 5 anos: MPH IR: R\$ 10.196.884.253,80 MPH ER: R\$ 30.075.906.200,50 LDX: R\$ 45.935.002.624,07 Mix: R\$ 30.516.627.303,58</p> <p>Acesso 100% (com preços SIASG)</p> <p>· Ano 1 MPH IR: R\$ 2.016.263.171,06 MPH ER: R\$ 5.930.185.797,24 LDX: R\$ 8.747.024.050,93 Mix: R\$ 5.944.121.733,86</p> <p>· 5 anos: MPH IR: R\$ 10.000.790.325,84 MPH ER: R\$ 29.414.089.193,64 LDX: R\$ 43.385.781.560,62 Mix: R\$ 29.483.212.303,25</p> <p>Acesso variável: 30 a 50% (com preços PMVG18%)</p> <p>· Ano 1 MPH IR: R\$ 616.739.322,91 MPH ER: R\$ 1.819.084.493,30 LDX: R\$ 2.778.292.046,01 Mix: R\$ 1.845.740.678,46</p> <p>· 5 anos:</p>	<p>* Após a reunião de consenso, os custos dos medicamentos foram atualizados para apresentação ao plenário da Conitec, resultando em alterações no impacto orçamentário discutido em consenso.</p>

	<p>MPH IR: R\$ 4.075.282.855,19 MPH ER: R\$ 12.020.125.152,20 LDX: R\$ 18.358.365.554,37 Mix: R\$ 12.196.263.579,45</p> <p>Acesso variável: 30 a 50% (com preços SIASG)</p> <p>· Ano 1 MPH IR: R\$ 604.878.951,32 MPH ER: R\$ 1.779.055.739,17 LDX: R\$ 2.624.107.215,28 Mix: R\$ 1.783.236.520,16</p> <p>· 5 anos: MPH IR: R\$ 3.996.912.031,05 MPH ER: R\$ 11.755.623.620,73 LDX: R\$ 17.339.544.840,58 Mix: R\$ 11.783.249.336,24</p>	
--	--	--

Custo efetividade

A custo-efetividade da intervenção favo- rece a intervenção ou a comparação?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ● Favorece a comparação ○ Provavelmente favorece a comparação ○ Não favorece a intervenção ou a comparação ○ Provavelmente favorece a intervenção ○ Favorece a intervenção ○ Há variabilidade ○ Nenhum estudo incluído 	<ul style="list-style-type: none"> · Considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos, realizou-se análise de custo-minimização para comparação entre os tratamentos. · Considerando-se o menor preço pago em compras públicas pelo governo federal em 2019, a lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais de R\$ 1.040,25 e R\$ 2.485,65, respectivamente, em um ano, por paciente adicional que apresentou melhora clínica. ○ O metilfenidato de liberação prolongada, comparada ao de liberação imediata, resultou em custo incremental de R\$ 1.445,40 por paciente que apresentou melhora clínica. 	

Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduziria ○ Provavelmente reduziria ○ Provavelmente sem impacto ● Provavelmente aumentaria ○ Aumentaria ○ Há variabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> · Famílias com menor renda, atualmente, não teriam condição de arcar com o tratamento; · Atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de TDAH. 	

<input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta		
Aceitabilidade A intervenção é compatível com as principais partes interessadas?		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta	<ul style="list-style-type: none"> · Atualmente o SUS não disponibiliza nenhum medicamento para TDAH, assim pressupõe-se que a incorporação de um ou mais medicamentos seja bem aceita para pacientes, pais e demais envolvidos; · Deve-se ressaltar que o tratamento farmacológico alcança melhores resultados se acompanhados de intervenções não medicamentosas como terapia e apoio educacional. 	
Viabilidade A intervenção é viável para implementar?		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta	<ul style="list-style-type: none"> · O medicamento é facilmente disponível em farmácias; · O fornecimento dos medicamentos deverá ser feito por meio de prescrição de medicamentos controlados; · Na modalidade liberação imediata, será necessário articulação entre pais e professores para auxílio e supervisão na administração da dose do medicamento da tarde. 	

RESUMO DOS JULGAMENTOS

PROBLEMA	JULGAMENTO						
	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
EFEITOS DESEJÁVEIS	Não relevante	Pequeno	Moderado	Grande		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
EFEITOS INDESEJÁVEIS	Grande	Moderado	Pequeno	Não relevante		Varies	Não é possível dar uma resposta
CERTEZA DA EVIDÊNCIA	Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto			Nenhum estudo incluído

JULGAMENTO							
VALORES E PREFERÊNCIAS	Importante incerteza ou variabilidade	Possivelmente incerteza ou variabilidade importante	Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante			
EQUILÍBRIO DOS EFEITOS	Favorecer a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece a intervenção ou a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Favorece a intervenção	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
RECURSOS NECESSÁRIOS	Grandes custos	Custos moderados	necessidade de recursos similares	Economia moderada	Grande economia	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
CUSTO EFETIVIDADE	Favorece a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece a intervenção ou a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Favorece a intervenção	Há variabilidade	Nenhum estudo incluído
EQUIDADE	Reduziria	Provavelmente reduziria	Provavelmente sem impacto	Provavelmente aumentaria	Aumentaria	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
ACEITABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
VIABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta

TIPO DE RECOMENDAÇÃO

Recomendação forte contra a intervenção (a favor do comparador) <input type="radio"/>	Recomendação fraca/condicional contra a intervenção (a favor do comparador) <input type="radio"/>	Recomendação fraca/condicional, sendo indiferente à intervenção ou ao comparador <input type="radio"/>	Recomendação fraca/condicional a favor da intervenção (contra o comparador) <input checked="" type="radio"/>	Recomendação forte a favor da intervenção (contra o comparador) <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

CONCLUSÕES

RECOMENDAÇÃO

O painel recomendou fracamente o MPH IR em relação às demais opções de tratamento ativo. Durante o processo o grupo levantou a necessidade de outras opções terapêuticas a depender do quadro clínico de cada indivíduo. Ademais foi enfatizada a necessidade de um posicionamento ativo em psicoeducação, para que se tenha maior efetividade no manejo clínico da condição.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório incluiu 17 ensaios clínicos randomizados que avaliaram medicamentos estimulantes (metilfenidato e lisdexanfetamina) para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 6 anos com TDAH. O risco de viés dos estudos incluídos foi alto e houve heterogeneidade clínica entre os participantes. Apesar da baixa qualidade, os resultados se mostraram consistentes entre os estudos nos resultados agregados da meta-análise.

Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de melhora clínica (avaliada pela escala CGI) e eventos adversos gerais, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório (que comparava todas as intervenções). Optou-se por utilizar a escala CGI como desfecho de eficácia nestas análises por ter sido a escala reportada de modo mais homogêneo e em maior número de estudos. Desfechos mais relevantes, como melhora de sintomatologia (avaliada pelas escalas ADHD – RS – IV e IOWA-Conners', por exemplo), foram reportados de modos variados, impedindo que os resultados fossem agrupados. Qualidade de vida, outro desfecho clinicamente relevante, foi reportada por apenas um estudo, que utilizou escala não padronizada para este desfecho⁴⁰. Por fim, outras revisões sistemáticas utilizaram melhora clínica avaliada pela escala CGI-I como medida de eficácia em outras análises^{41,42}.

Segundo os resultados da meta-análise em rede, que incluiu dez estudos, os medicamentos avaliados no presente dossiê resultam em melhora clínica (avaliada pelo CGI) estatisticamente significativa em relação ao placebo. Entretanto, quando comparados entre si, não foram evidenciadas diferenças entre eles. No que diz respeito à meta-análise de eventos adversos gerais, observou-se que a LDX resultou em maior risco para eventos adversos quando comparada ao placebo e ao MPH de liberação imediata. Para as outras comparações, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Nenhuma das análises apresentou heterogeneidade estatística importante. Inconsistência entre as metanálises direta e indireta foram observadas somente para a comparação MPH de liberação prolongada OROS® vs. metilfenidato de liberação prolongada na meta-análise de eventos adversos gerais e, embora a direção de efeito entre as duas análises tenha diferido, os resultados não foram estatisticamente significantes. Deve-se considerar que a revisão sistemática com meta-análise apresenta limitações.

A qualidade da evidência foi avaliada por meio da metodologia GRADE. Para o desfecho de melhora clínica, as metanálises incluíram estudos com risco de viés incerto e alto. Embora para a maioria das comparações tenha se observado grande magnitude de efeito, essa classificação de viés e o uso de evidência indireta resultou em qualidade da evidência baixa. Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade da evidência recebeu *downgrade* pelo risco de viés, pela evidência indireta e pela. Ademais, não foram observados efeitos de grande magnitude para este desfecho,

o que resultou em qualidade da evidência muito baixa. Estas avaliações resultam em uma certeza baixa e muito baixa no corpo de evidências para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos gerais, respectivamente.

No que diz respeito à avaliação econômica, considerando o desfecho de melhora clínica, para o qual não houve diferença entre os medicamentos, realizou-se uma análise de custo minimização. Com base nos custos anuais de tratamento segundo SIASG e PMVG 18%, a opção com menor custo foi o MPH de liberação imediata. Comparando as demais opções a ele, obteve-se que a LDX e o MPH de liberação prolongada (média de custos entre OROS® e SODAS®) resultariam em um custo incremental de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Quando se comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada, verificou-se um custo incremental de R\$ 1.087,70 para preços SIASG. Deve-se considerar que esta análise se baseou nos resultados de comparações indiretas, o que pode introduzir incertezas ao modelo, embora as etapas da revisão sistemática e da meta-análise tenham sido conduzidas seguindo preceitos de rigor metodológico.

Nas análises de impacto orçamentário propostas observou-se que, independentemente da estimativa da população elegível (demanda estimada a partir de dados estaduais ou método epidemiológico), da fonte dos custos considerada (PMVG 18% ou SIASG) ou das taxas de difusão consideradas (100% ou de 30% a 50%), o cenário mais oneroso foi aquele que considerou somente a incorporação da LDX. Já o cenário menos oneroso foi o que considerou a incorporação do MPH de liberação imediata. O caso-base, que considerou dados de utilização extrapolados a partir das demandas do Estado de São Paulo, foi o que resultou em menor impacto orçamentário. Deve-se ter cautela ao interpretar estes resultados, pois existem incertezas quanto à população elegível, dada a variabilidade na prevalência de TDAH relatada e a ausência de informações quanto a taxas de difusão que considerem barreiras de acesso aos serviços de saúde no SUS. Sabe-se que no Brasil estas barreiras de acesso existem e são diversas. Entretanto, não foram localizados estudos na literatura que quantificasse o impacto destas barreiras para que pudessem ser incorporadas à estimativa. Deste modo, estes resultados devem ser considerados com cautela no momento da tomada de decisão.

De um modo geral, observou-se que os medicamentos para tratamento de TDAH registrados no Brasil parecem eficazes para promover melhora clínica em relação ao placebo. Quando comparados entre si, entretanto, não foram observadas diferenças entre as opções. Embora esta diferença não tenha sido observada nas análises, deve-se considerar que existem variações individuais que podem influenciar na resposta ao tratamento. Para a maioria das comparações, o uso destes medicamentos parece ser seguro, não tendo resultado em aumento estatisticamente significativo do risco de eventos adversos gerais. Estes resultados devem ser interpretados com cautela, dada a baixa e muito baixa qualidade da evidência para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos, respectivamente. No que diz respeito ao custo dos medicamentos, deve-se considerar que, embora algumas apresentações consideradas não apresentem custo unitário alto, quando considerado o tratamento para um ano e a população elegível, o impacto orçamentário pode ser alto, o que foi observada nas estimativas propostas.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade em crianças e adolescentes entre 6-17 anos.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade apontadas no GRADE e RoB 2.0 e II) um elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2021. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

16.1 Contribuições técnico-científicas

Das 89 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, houve 75 contribuições contrárias à recomendação preliminar da Conitec, sete a favor e sete opinaram com “não concordo e não discordo”. Dentre as contribuições a favor, apenas uma realmente concordou com o dossiê. Foram anexadas 6 referências e avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

16.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (97%), predominando pacientes (43%) (TABELA 4).

TABELA 4: CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física		
Paciente	38	43
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	21	23
Profissional de saúde	14	16
Interessado no tema	13	15
Pessoa Jurídica		
	3	3
Total	89	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 85% dos pacientes eram do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (57%), na faixa etária de 25 a 39 anos (42%) e da região Sudeste (52%) (TABELA 5).

TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Tipo de Contribuição	N	%	
Sexo	Feminino	73	85
	Masculino	13	15
Cor ou Etnia	Amarelo	0	0
	Branco	49	57
	Indígena	0	0
	Pardo	27	31
	Preto	10	12
Faixa etária	menor 18	0	0

Tipo de Contribuição	N	%
18 a 24	21	24
25 a 39	36	42
40 a 59	25	29
60 ou mais	4	5
Regiões brasileiras		
Norte	3	3
Nordeste	28	31
Sul	7	8
Sudeste	46	52
Centro-oeste	4	4

16.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 7 a favor da recomendação preliminar a respeito do uso do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH. Contudo, apenas uma argumentou que realmente fosse a favor da recomendação, representada pelo trecho a seguir:

“Tenho dezenas de depoimentos de minhas alunas, para quem eu ensino a intervenção comportamental e alimentar, que eliminaram os sintomas do TDAH com a alimentação e intervenção comportamental. O TDAH é um distúrbio Neurobiológico e estudos recentes apontam que a maioria tem origem autoimune, o que nos leva a entender que é um processo fisiológico que se inicia no intestino. Existe grande carência nutricional no TDAH e isso também já tem sido evidenciado em estudos. Portanto, se temos um tratamento natural, além de mais eficaz, sem efeitos colaterais, ele é muito menos oneroso.”

As demais contribuições identificadas erroneamente como a favor às evidências clínicas sobre o uso de metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH são representadas pelos trechos a seguir:

“São medicamentos essenciais para o dia a dia da pessoa que é afetada com esse transtorno. Eu tive um diagnóstico tardio (34 anos) e minha vida mudou da água para o vinho depois de começar a tomar o metilfenidato, principalmente com relação as atividades laborais. E não compro o Venvanse (apesar de saber que possa ser mil vezes melhor para mim) porque é caro para o meu orçamento.”

“Remédios caros, mas que são necessários para tratamento, outros transtornos têm medicamentos pelo SUS ,porque com TDAH seria diferente?”

“Eu concordo pois já foi comprovado que a medicação ajuda milhares de pessoas com TDAH ao redor do mundo, e é uma medicação cara, de mais e infelizmente o TDAH não escolhe cor raça, etnias ele simplesmente vem, existem pessoas vendendo o almoço para comer a janta pra poder ter uma vida digna que é possível com a ritalina ou o "Venvanse" (lindexafetamina) essas medicações fazem toda diferença na vida profissional e educacional das pessoas com TDAH sejam elas crianças ou adultas!”

Dentre as contribuições, foram identificadas 19 contrárias às evidências clínicas sobre o uso de metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH, representadas pelos trechos a seguir:

“Considerando que atualmente não há tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes pediátricos com TDAH, o placebo seria o comparador mais adequado ao metilfenidato. Neste caso, estudos que realizaram esta comparação mostraram resultado significativamente superior para metilfenidato, mesmo avaliando diferentes desfechos de eficácia. Um destaque é a melhora de sintomas, desfecho este, que muitas vezes não é alcançado por uma abordagem psicoterapêutica. Em termos de segurança, os eventos adversos reportados pelo uso de metilfenidato foram classificados, na maioria das vezes, com intensidade entre leve e moderada, sendo anorexia, insônia e cefaleia os eventos adversos mais frequentes”.

Um estudo que tem como controle apenas um grupo placebo não permite uma comparação direta com outros medicamentos, dificultando o posicionamento do medicamento avaliado dentre os tratamentos já utilizados para a terapêutica da mesma doença. Os medicamentos avaliados no presente dossiê resultaram em melhora clínica (avaliada pela escala CGI) estatisticamente significativa em relação ao placebo. Entretanto, quando comparados entre si, não foram evidenciadas diferenças entre eles. No que diz respeito à meta-análise de eventos adversos gerais, observou-se que a lisdexanfetamina resultou em maior risco para eventos adversos quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata.

“dados da literatura apontam que a combinação de terapia comportamental com terapia farmacológica leva a melhores resultados que a terapia comportamental aplicada de forma isolada, principalmente em sintomas como habilidades sociais, internalização dos sintomas e agressividade. Em estudo clínico randomizado de 14 meses de seguimento, o tratamento medicamentoso apresentou resultados superiores à terapia comportamental para o domínio relacionado aos sintomas do TDAH, o mesmo foi observado na comparação do tratamento combinado versus terapia comportamental isolada. Neste contexto, considera-se necessária a

disponibilidade de alternativas medicamentosas que possam minimizar as desvantagens das abordagens psicossociais descritas acima.”

Um relatório específico foi realizado comparando medicamentos e terapia comportamental e estará incluído no PCDT. Ademais, os estudos considerados no presente relatório de recomendação não excluíram pacientes submetidos à TCC, desde que fosse utilizada em ambos os grupos de tratamento.

“Segundo o Relatório de Recomendação da CONITEC, a qualidade geral da evidência foi considerada baixa para o desfecho de melhora clínica e muito baixa para o desfecho de eventos adversos graves. No entanto, é importante destacar que esta análise foi realizada considerando os estudos incluídos na meta-análise desenvolvida no relatório.”

A busca por estudos neste dossiê envolveu a realização de uma estratégia de busca sistemática da evidência seguindo as recomendações da Cochrane Library. A pergunta PICO, que direcionou as buscas nas bases de dados, foi definida pelos especialistas no dia da reunião de escopo. As principais bases de dados foram utilizadas para garantir a maior abrangência das buscas. Os estudos incluídos neste relatório foram avaliados seguindo critérios rigorosos de elegibilidade definidos a priori. Estes critérios abrangem o tipo de estudo a ser incluído, delineamento do estudo, qualidade metodológica, comparabilidade dos participantes, às intervenções, aos desfechos entre outros. Assim, foram incluídos somente aqueles estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Estes foram avaliados quanto a seu rigor metodológico, por meio de ferramenta padronizada e recomendada para esta finalidade. A qualidade do corpo de evidências foi avaliada por meio de ferramenta específica, de acordo com o preconizado pela Conitec.

“na avaliação apresentada no Relatório de Recomendação da CONITEC, um dos domínios mais impactados foi o relato seletivo de desfechos. Entretanto, não é possível afirmar sua ocorrência. Isto porque as questões que avaliam este domínio no instrumento Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) definem como alto risco de viés quando os estudos não são cegos e há influência na ausência de cegamento na avaliação dos desfechos, e quando é provável que os instrumentos utilizados para avaliar os desfechos apresentem baixa validade ou não são adequados para avaliar o desfecho pretendido. Dos estudos que compararam metilfenidato ao placebo, o relato de cegamento foi frequente.

A grande maioria dos estudos incluídos neste dossiê não reporta se houve cegamento dos avaliadores. Apenas o cegamento dos participantes é reportado em alguns estudos. Os questionários utilizados para avaliar os desfechos são, em sua maioria, questionários de autorrelato. Existem alguns problemas que afetam a validade e confiabilidade destes questionários. Um dos problemas, por exemplo, é um viés de resposta, que é a tendência de um indivíduo para responder

de certa maneira, independentemente da pergunta. Outro problema no uso de questionários de autorrelato pode ser a clareza dos itens, o que acarreta o risco de obter diferentes interpretações das questões. Estes fatores impactam no risco de viés dos estudos.

“Além disso, os instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos foram questionários ou medidas, em sua maioria, já validadas na literatura. Além da penalização pelo alto risco de viés, tanto a melhora clínica quanto os eventos adversos graves tiveram penalizações para evidência indireta, sendo esta considerada grave. Entretanto, considerando que atualmente não existe nenhum tratamento medicamentoso para TDAH no contexto do SUS, a comparação versus placebo poderia ser considerada suficiente, sem que haja evidência indireta para esta análise, uma vez que existem ensaios clínicos controlados por placebo para a população e intervenção de interesse.”

Uma evidência é considerada indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos. Segundo as diretrizes metodológicas do sistema GRADE, a qualidade da evidência é reduzida em situações nas quais não há comparações diretas entre as intervenções (head-to-head). Considerando a pergunta clínica elaborada por especialistas em reunião de escopo e a necessidade de avaliação dos medicamentos para incorporação, a comparação indireta fez-se necessária para que fossem considerados aspectos de eficácia comparativa no contexto de tomada de decisão.

“Destaca-se ainda, que para o desfecho de segurança, houve também rebaixamento para o fator imprecisão, com base nos achados da meta-análise em rede e pairwise na comparação entre as duas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata. Fato que não acontece ao se avaliar apenas os resultados dos estudos versus placebo.”

O rebaixamento ocorreu devido ao tamanho dos intervalos de confiança de 95% (IC) com base nas meta-análises realizadas neste dossiê. Na análise GRADE para este item, observam-se quão estreitos são os IC da estimativa. Se forem amplos, como no caso das análises apresentadas, a qualidade pode ser rebaixada em um nível, e se muito amplos em dois níveis.

“Destaca-se ainda que, as evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de metilfenidato (liberação imediata e liberação prolongada) no tratamento de pacientes pediátricos com TDAH, mesmo apresentando desfechos avaliados com qualidade entre muito baixa e moderada suportaram sua recomendação à incorporação por agências de avaliação de tecnologias em saúde como o National Institute for Health and Care

Excellence (NICE) do Reino Unido, e o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália. Adicionalmente, no cenário internacional, o tratamento com metilfenidato é recomendado por guidelines que abordam o tratamento da TDAH, como o da American Academy of Pediatrics de 2019. De acordo com a publicação, o uso de metilfenidato foi recomendado para os três grupos etários abordados. Em crianças em idade pré-escolar (de quatro a seis anos), metilfenidato deve ser considerado se as intervenções comportamentais utilizadas como primeira linha não levarem a melhoras, e em casos de perturbação funcional contínua e moderada a grave do quarto ao quinto ano de idade. Em crianças com idade entre seis e 12 anos e pacientes adolescentes (entre 12 e 18 anos), é recomendado o uso de medicamentos para TDAH aprovados pelo FDA (dentre os quais está o metilfenidato) junto com intervenções comportamentais. No Reino Unido, o guideline de diagnóstico e manejo do NICE publicado em 2018 e atualizado em 2019, recomenda o metilfenidato (liberação imediata e liberação prolongada) como primeira linha de tratamento farmacológico para crianças com idade ≥ 5 anos e jovens diagnosticados com TDAH.”

A recomendação do metilfenidato e da lisdexanfetamina não é consenso entre as agências internacionais. O CADTH recomendou contra a incorporação da lisdexanfetamina considerando a ausência de evidência de benefícios terapêuticos em relação a outros medicamentos menos onerosos. Metilfenidato OROS® é recomendado apenas como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. No site do PBAC foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS® e da lisdexanfetamina, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos. Agências de ATS da Suécia, Finlândia e Suécia também foram pesquisadas, mas não foram encontradas avaliações destas tecnologias.

Foram anexadas três referências relacionadas a evidência clínica, sendo um documento o formulário do DATASUS com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENTIAS SA, uma norma técnica do estado do Pernambuco e um arquivo corrompido que não pode ser aberto.

QUADRO 27. MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANEXADOS POR FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO, RELACIONADOS A EVIDÊNCIA CLÍNICA, NA CONSULTA PÚBLICA Nº 69/2020

Estudo	Motivo de exclusão
Norma Técnica Nº 25.2013	Norma Técnica para TDAH – Pernambuco – Não atende aos critérios de seleção do presente dossiê

16.1.3 Avaliação econômica

Houve 21 contribuições alusivas à avaliação econômica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

“A recomendação preliminar da Conitec considera o elevado aporte de recursos financeiros apontado na análise de impacto orçamentário, no entanto, deve-se considerar que esses medicamentos poderão ter suas versões genéricas (ou similares) registradas pela ANVISA em breve. Assim, o aporte financeiro necessário do SUS seria significativamente menor, uma vez que indústrias farmacêuticas com versão genérica destes medicamentos estariam dispostas a participar de processos de licitação para fornecimento destes produtos.”

“A avaliação econômica foi baseada em efetividade tomando como base artigos de qualidade duvidosa e para, além disso, foi uma análise temporal curta. O impacto econômico de crianças se desenvolvendo com dificuldades escolares e sociais é imensurável!”.

*A Novartis reproduziu a avaliação econômica de custo-minimização apresentada no relatório de recomendação da CONITEC. O objetivo principal desta reprodução foi de apresentar para a CONITEC novos resultados levando em consideração **um preço proposto** pela Novartis para a incorporação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®). No modelo que a Novartis reproduziu foi utilizado como MPH de liberação prolongada somente o sistema SODAS®, para a elaboração das análises. Horizonte temporal: 12 meses. **Taxa de desconto: não aplicada.** Foi realizada uma análise de custo-minimização. No modelo reproduzido pela Novartis, adotou-se o cenário considerando o menor preço unitário para cada medicamento, utilizando-se para o metilfenidato de liberação prolongada o **preço proposto** pela Novartis para incorporação do metilfenidato de liberação prolongada sistema SODAS®, ao invés do preço obtido pelo SIASG. A partir dos custos unitários, foram estimados os custos anuais de cada tratamento. Para o custo unitário do metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®) foi considerado o preço unitário proposto pela Novartis de R\$ 5,68 por cápsula, de 20mg, 30mg ou 40mg, para incorporação deste medicamento. Na reprodução do modelo pela Novartis, com base na metodologia anteriormente exposta, a análise de custo-minimização evidenciou que MPH ER SODAS®, quando comparados ao MPH IR, resultou em um custo incremental anual de **R\$ 1.649,80**, considerando os preços SIASG (para MPH IR e LDX) e o preço proposto pela Novartis para incorporação de MPH ER SODAS®, na comparação entre LDX e MPH ER SODAS®, o tratamento com a LDX agregou um custo incremental de **R\$ 1.168,00**. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 6 abaixo. Portanto, considerando o preço proposto pela Novartis para o*

MPH ER (sistema SODAS®), a nova análise de custo-minimização mostrou que a incorporação do MPH ER (sistema SODAS®) tem o potencial de gerar uma redução de custo anual de R\$ 80,30 na comparação versus MPH IR, em relação ao resultado obtido na análise de custo-minimização elaborada pela CONITEC.”

TABELA 6- CUSTOS UNITÁRIOS E DIÁRIOS DE TRATAMENTO

Estratégia	Frequência diária	mg/dia	Cp/dia	Custo/ cp	Custo/dia	Referência
MPH IR	2	40	4	R\$ 0,29	R\$1,16	SIASG
MPH ER SODAS	1	40	1	R\$ 5,68	R\$5,68	Preço proposto pela Novartis
LDX	1	54	1	R\$ 8,88	R\$8,88	SIASG

MPH IR: metilfenidato liberação imediata; MPH ER SODAS®: metilfenidato liberação prolongada sistema SODAS®; LDX: lisdexanfetamina; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

TABELA 7- RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO (ACM) DOS TRATAMENTOS PARA TDAH

Comparação entre os tratamentos	ACM (SIASG e preço Novartis)
LDX vs. MPH IR	R\$ 2.817,80
LDX vs. MPH ER SODAS®	R\$ 1.168,00
MPH ER SODAS® vs. MPH IR	R\$ 1.649,80

TDAH, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; ACM, Análise de Custo-Minimização; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

Mesmo considerando o preço proposto pela Novartis para o MPH ER (sistema SODAS®), a nova análise de custo-minimização realizada pela empresa mostrou que a incorporação do MPH ER (sistema SODAS®) tem o potencial de gerar uma redução de custo anual de apenas R\$ 80,30 na comparação versus MPH IR, considerando-se a mesma eficácia entre os medicamentos.

Foi anexado apenas um documento (formulário do DATASUS) com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENTIAS, considerado na presente análise.

16.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas 23 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo que 11 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec e 2 a favor. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A Novartis reproduziu a análise de impacto orçamentário apresentada no relatório de recomendação da CONITEC. O objetivo principal desta reprodução foi de apresentar para a CONITEC novos resultados levando em consideração **um preço proposto** pela Novartis para a incorporação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®). Na reprodução do modelo de impacto orçamentário pela Novartis, o novo impacto orçamentário para o MPH de liberação prolongada (sistema SODAS®) foi de R\$ 92.650.644*

e R\$ 231.183.298, considerando taxas de difusão de 30% a 50% e 100%, respectivamente. O preço proposto pela Novartis para o MPH ER (sistema SODAS®) mostrou reduções em comparação aos valores de impacto orçamentário apresentados no relatório de recomendação da CONITEC. A análise mostrou uma redução no impacto orçamentário em comparação ao reportado no relatório de recomendação da CONITEC1 de R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos”.

TABELA 8: DIFERENÇA NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO)

Cenário	Total MPH ER (difusão 30-50%)	Total Mix (difusão 30-50%)	Total MPH ER (difusão 100%)	Total Mix (difusão 100%)
AIO da CONITEC	R\$ 96.239.225	R\$ 113.200.818	R\$ 240.137.581	R\$ 282.460.405
AIO da Novartis	R\$ 92.650.644	R\$ 111.794.094	R\$ 231.183.298	R\$ 278.950.326
Redução no IO	R\$ 3.588.581	R\$ 1.406.724	R\$ 8.954.283	R\$ 3.510.079

Atualização da AIO - nova proposta de preço

Considerando o valor propostos pela Novartis mencionado acima, foi recalculada a análise de impacto orçamentário caso- base para o Brasil. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da Conitec.

QUADRO 28. PRIMEIRA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%		SIASG – 100% população elegível	
		MPH ER DIF	Mix DIF	MPH ER 100%	Mix
2021	21961	R\$ 14.188.069,67	R\$ 16.688.632,78	R\$ 47.293.565,55	R\$ 55.628.775,93
2022	22130	R\$ 16.680.204,10	R\$ 19.619.991,13	R\$ 47.657.726,01	R\$ 56.057.117,50
2023	22301	R\$ 19.209.876,20	R\$ 22.595.502,92	R\$ 48.024.690,50	R\$ 56.488.757,31
2024	22472	R\$ 21.777.516,28	R\$ 25.615.674,33	R\$ 48.394.480,62	R\$ 56.923.720,74
2025	22646	R\$ 24.383.559,06	R\$ 28.681.016,69	R\$ 48.767.118,12	R\$ 57.362.033,39
AIO 5 anos		R\$ 96.239.225,31	R\$ 113.200.817,85	R\$ 240.137.580,80	R\$ 282.460.404,87

QUADRO 29: SEGUNDA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL COM DESCONTO DA NOVARTIS

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%		SIASG – 100% população elegível	
		MPH ER DIF	Mix DIF	MPH ER 100%	Mix
2021	21961	R\$ 13.659.023,00	R\$ 16.481.246,49	R\$ 45.530.076,67	R\$ 54.937.488,29
2022	22130	R\$ 16.058.230,39	R\$ 19.376.177,43	R\$ 45.880.658,26	R\$ 55.360.506,95
2023	22301	R\$ 18.493.575,73	R\$ 22.314.713,14	R\$ 46.233.939,33	R\$ 55.786.782,85
2024	22472	R\$ 20.965.473,30	R\$ 25.297.353,48	R\$ 46.589.940,66	R\$ 56.216.341,08
2025	22646	R\$ 23.474.341,60	R\$ 28.324.603,45	R\$ 46.948.683,20	R\$ 56.649.206,90
AIO 5 anos		R\$ 92.650.644,02	R\$ 111.794.093,99	R\$ 231.183.298,12	R\$ 278.950.326,06

QUADRO 30: DIFERENÇA NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO)

Cenário	Total MPH ER (difusão 30-50%)	Total Mix (difusão 30-50%)	Total MPH ER (difusão 100%)	Total Mix (difusão 100%)
AIO da CONITEC (SIASG)	R\$ 96.239.225	R\$ 113.200.818	R\$ 240.137.581	R\$ 282.460.405
AIO da Novartis	R\$ 92.650.644	R\$ 111.794.094	R\$ 231.183.298	R\$ 278.950.326
Redução no IO	R\$ 3.588.581	R\$ 1.406.724	R\$ 8.954.283	R\$ 3.510.079

Foi anexado apenas um documento (formulário do DATASUS) com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENCIAS, considerado na presente análise.

16.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

NOVARTIS BIOCIENCIAS SA

“A Novartis, alinhada com o mesmo comprometimento da CONITEC de disponibilizar as melhores alternativas terapêuticas para pacientes pediátricos com TDAH no Brasil, solicita a minuciosa avaliação dos dados aqui apresentados para a incorporação do medicamento metilfenidato de liberação prolongada sistema SODAS®. No cenário atual, a Ritalina® (metilfenidato) nas suas apresentações de liberação imediata e liberação prolongada são recomendadas para o tratamento da TDAH pelas principais agências de ATS do mundo, como Inglaterra (NICE) e Austrália (PBAC). Ainda, é recomendado como tratamento por guidelines internacionais relevantes como o da American Academy of Pediatrics e o do NICE. Isto ressalta a importância do alinhamento no Brasil com as mais atualizadas possibilidades terapêuticas disponíveis, principalmente quando a alternativa terapêutica disponível no SUS (terapia psicossocial) não possui sucesso no controle de sintomas e é de difícil acesso à população, principalmente para as famílias de baixa renda.”

Takeda Pharmaceutical Company

“A Takeda, uma líder fitofarmacêutica global com mais de 239 anos de história, cujos princípios de ética e de conduta são centrados no bem-estar do paciente, tem o compromisso de proporcionar acesso adequado aos seus produtos e serviços e, seja atuando de forma independente ou em colaboração com outras organizações e governos, esforça-se para encontrar soluções que tenham um impacto contínuo e significativo sobre os pacientes. Sendo assim, reconhece e valoriza a iniciativa dessa ilustre Comissão para estabelecer critérios diagnósticos e algoritmo de tratamento que orientem os profissionais de saúde em suas práticas de atenção e assistência aos indivíduos portadores do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) com base nas melhores evidências científicas disponíveis, através da elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Em concordância com a preocupação genuína da Takeda de tornar seus medicamentos inovadores acessíveis aos pacientes elegíveis, a empresa submeteu, em 10 de novembro de 2020, um dossiê para a incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, que no momento está em análise. Além dessa submissão, outro dossiê, para a incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, está em elaboração e deverá ser submetido assim que possível. Ambos os dossiês foram elaborados em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde e Conitec e alto rigor metodológico, contemplando

revisões sistemáticas de literatura que incluem estudos com evidências de boa qualidade e que comprovam a eficácia e segurança do uso de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento de pacientes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. A Conitec terá a oportunidade de avaliar esses dois dossiês, com metodologias, premissas populacionais e comerciais distintas, conforme seu devido rito. Cabe reforçar, ainda, que a Takeda lida com o TDAH com a devida seriedade, e reconhece a importância do correto diagnóstico da doença para que os pacientes sejam melhor tratados, conforme orientação médica. Assim, dado o perfil prejudicial do TDAH no funcionamento social, acadêmico e profissional¹ dos indivíduos acometidos com o transtorno, a Takeda considera valioso para os pacientes que o tratamento farmacológico esteja disponível no SUS.”

As análises apresentadas no presente dossiê foram desenvolvidas seguindo critérios metodológicos rigorosos, explícitos e transparentes, de acordo com a metodologia adotada pela Conitec. Com base em seus resultados, a Comissão deliberou, preliminarmente, que estes medicamentos não fossem incorporados para a indicação proposta. Entretanto, à luz de novas evidências, as tecnologias poderão ser reavaliadas de acordo com o fluxo preconizado pela Conitec.

16.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 1.113 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 326 se tratavam de duplicações de outras contribuições, abordaram um tema diferente ou por não continham informação adicional (em branco). Destaca-se que 325 participantes declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 44 contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec, 1019 contrárias e 50 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Foram anexadas 18 referências avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

16.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (97%), predominando profissionais de saúde (43%) (Tabela 9).

TABELA 9: CONTRIBUIÇÕES EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	1113	100
Paciente	355	32
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	555	50
Profissional de saúde	85	8
Interessado no tema	118	10
Pessoa Jurídica	0	0

Total	1113	100
--------------	------	-----

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (78%), de cor branca (61%), faixa etária de 25 a 39 anos (48%) e da região Sudeste (57%) (Tabela 10).

TABELA 10: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

	Tipo de Contribuição	N	%
Sexo	Feminino	870	78
	Masculino	243	22
Cor ou Etnia	Amarelo	20	2
	Branco	682	61
	Indígena	0	0
	Pardo	336	30
	Preto	75	7
Faixa etária	menor 18	11	1
	18 a 24	127	11
	25 a 39	534	48
	40 a 59	412	37
	60 ou mais	29	3
Regiões brasileiras	Norte	45	4
	Nordeste	212	19
	Sul	142	13
	Sudeste	639	57
	Centro-oeste	74	7
	País estrangeiro	1	0

16.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 52 contribuições sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias.

Apenas uma contribuição concordou com a recomendação preliminar que se baseou no seguinte fundamento:

“Além da inexistência de evidências que ancorem práticas prescritivas destes fármacos, análises históricas no campo da medicina, bem como resultados de estudos publicados desde as décadas de 1930 com metilfenidato e derivados anfetamínicos, para uso em indivíduos diagnosticados com transtornos comprometedores do aprendizado, sinalizam que tais fármacos não são eficazes, nem seguros, e de que os maiores beneficiados são seus fabricantes.”

Foram 44 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Pessoas com TDAH, desde que devidamente avaliadas e assistidas por equipe multiprofissional e com a devida indicação médica, podem necessitar de tais medicações para seu tratamento, impactando no desenvolvimento global e escolar de crianças, socialização, alívio do sofrimento nas diversas faixas etárias. Desta forma, é imprescindível que o SUS disponibilize tal tratamento, de forma a garantir o direito ao tratamento adequado para esta população.”

“A medicação ajuda crianças, adolescentes e adultos no tratamento do déficit de atenção, pois somente terapia não é eficaz, visto que as dificuldades enfrentadas pelas pessoas com transtornos são bem maiores socialmente e emocional.”

“TDAH é uma doença muito prevalente e os estudos demonstram efetividade e segurança do tratamento com essas medicações. Precisamos basear nossas opiniões em ciência e não em ideologia. O SUS precisa oferecer esse tratamento”.

“essas duas medicações têm o maior grau de evidência científica para TAH. Os revisores não souberam avaliar a evidência científica ou analisaram sob viés não científico.”

“Para ser coerente com a proposta do SUS de acesso universal ao cuidado, a Conitec deve tornar favorável a recomendação. Podemos ajudar muitas vidas com essa autorização.”

“Sou a favor por observar de perto os efeitos benéficos no consultório psicopedagógico nas crianças que os utilizam e pelos relatos dos proficiência da educação e pais que lidam diariamente com a criança.”

“Trata-se de um transtorno do neurodesenvolvimento, com importante impacto na funcionalidade do indivíduo, aumentando risco de outras comorbidades psiquiátricas, tais como Transtorno depressivo, ansioso, além do uso de substâncias psicoativas. Os medicamentos de primeira linha no tratamento são os psicoestimulantes e a falta na rede dificuldade de sobremaneira esse manejo.”

“Sou o único médico psiquiatra em minha região e atendo 16 municípios com cerca de 180 mil habitantes ao todo. Já trabalho há mais de 25 anos e uso metilfenidato com excelentes

resultados desde seu lançamento na década de oitenta. Nenhuma outra droga é mais eficaz ou se equipara aos resultados obtidos para o TDAH incluindo as medicações de segunda linha da rede SUS como é o caso da imipramina e ou fluoxetina. Em relação a falta de estudos é algo inexplicável tal afirmação pois é incontável o número da estudos e dados a respeito desta afixação para o TDAH.”

“O TDAH é um transtorno que acomete diversas crianças, adolescentes e adultos. O TDAH não tratado aumenta a chance de desenvolver ansiedade e depressão no futuro. Além disso, leva à maiores desistências escolares, menos anos de estudo, maiores dificuldades no mercado de trabalho e salários mais baixos. O TDAH não tratado também aumenta o risco de uso de drogas e de acidentes no trânsito. Os custos de um TDAH não tratado para as pessoas e para a sociedade é muito alto. Investir no tratamento do TDAH é investir e prevenir diversas consequências negativas. Os estimulantes são os tratamentos mais eficazes para o TDAH e não existe nenhum disponível no SUS. Essas são medicações caras e muitos não possuem recursos para pagar. O TDAH não escolhe classe social, mas no Brasil a sua dificuldade em pagar e ter acesso ao tratamento pode determinar se você vai melhorar ou não. Isso é socialmente injusto. No Brasil já existe uma limitação de opções para o tratamento do TDAH (somente 4 estimulantes, 2 antidepressivos e a clonidina). Em outros países existem diversas outras opções de estimulantes. No Canada, assim como qualquer medicação, os para tratamento de TDAH são disponíveis gratuitamente para toda a população. Todas as pessoas independentemente de nível social ou possibilidades de pagar ou não a medicação tem acesso ao tratamento. Trabalhei dois anos no sistema de saúde canadense e essa igualdade no tratamento era essencial para a melhora de todos os pacientes sem discriminação. Infelizmente, no Brasil, as vezes é frustrante e muito triste você atender um paciente, saber que ele melhoraria muito com o tratamento usando Ritalina ou Venvanse ou qualquer outro estimulante sem poder prescrever, pois eles não têm condições financeiras para arcar com os custos do tratamento. As pessoas que não possuem condições de pagar por essas medicações muitas vezes permanecem sintomáticas porque temos que utilizar outras medicações com custos menores que não ajudam tanto (e que também não estão disponíveis no SUS) . É uma injustiça ter uma criança ou mesmo adulto sem tratamento porque a família não tem condições financeiras para realizar o tratamento dela. Isso tem que ser mudado. Todas as pessoas, independentemente de sua condição financeira, deveriam ter acesso ao tratamento do TDAH.”

“A Conitec deve considerar que o TDHA é um dos transtornos que afeta uma significativa parcela da população e que causa problemas de ordem social e familiar.”

Destaca-se que o PCDT segue metodologia específica na sua elaboração, no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica, considera a evidência científica publicada e a opinião de especialista de acordo com os seus níveis de hierarquia da evidência, sendo consenso de especialista o nível de evidência mais frágil. Não se questiona a ausência de pesquisas que avaliem os medicamentos, mas de estudos que comparem diretamente as opções terapêuticas disponíveis, justificando a condução de uma meta-análise indireta, sobretudo em contexto de incorporação de tecnologias. Os estudos desenvolvidos para avaliar os medicamentos para TDAH apresentam limitações metodológicas, o que resulta em baixa certeza que se tem na evidência.

Foram anexadas 3 referências pelos profissionais de saúde, sendo que 2 eram duplicatas e 1 documento estava corrompido não sendo possível visualizá-lo.

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os profissionais de saúde listaram:

- Melhora imediata da atenção, hiperatividade e impulsividade;
- Melhora de sintomas disruptivos;
- Melhora na socialização global;
- Melhora das queixas atencionais;
- Melhora na qualidade de vida;
- Melhora no desempenho escolar e laboral;

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Tentativa de suicídio;
- Agitação;
- Perda de apetite;
- Boca seca;
- Cefaleia;
- Incômodos estomacais.

16.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas 334 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, destas 13 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 312 discordaram e nove opinaram com “não concordo e não discordo”.

Foram cinco contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, mas na realidade estavam equivocadas, conclusão obtida por meio dos seguintes fundamentos:

“O TDAH é um transtorno que atrapalha a qualidade de vida do indivíduo. Se existe um medicamento que melhore essa condição, o governo deve auxiliar, pois nem todos temos condições de arcar com os custos.”

“Acredito que atualmente com cada vez mais pessoas com esse transtorno é ideal que se ofereça uma pela saúde uma forma gratuita dessas pessoas se tratarem e conseguirem seguir com seu cotidiano normalmente.”

“Os portadores de TDAH precisam destes medicamentos para terem qualidade de vida. Pessoas com baixa renda precisam da distribuição gratuita de medicamentos. Sendo real a existência do Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, que sujeita seus portadores às lutas internas e externas constantes, o metilfenidato e a lisdexanfetamina devem estar inclusos ao acesso gratuito de medicamentos para pessoas com baixa renda.”

As 312 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar se basearam nos seguintes fundamentos:

“A medicação é essencial para que o paciente consiga manter um nível normal de qualidade de vida.”

“Discordo, pois o medicamento apresenta contribuições significativas no que se refere a diminuição de esquecimentos, melhora da atenção nas atividades cotidianas, o que contribui até mesmo para se evitar acidentes decorrentes de distrações/ falta de foco”.

“Ambos os fármacos são absolutamente fundamentais no âmbito do tratamento de um transtorno de neurodesenvolvimento com grandes impactos e disfunção nas vidas de seus portadores. A falta de conhecimento por parte das entidades e órgãos públicos vai ao encontro de pacientes em progressiva degradação de suas capacidades mentais trazendo aos mesmos e a terceiros uma série de riscos como o aumento na incidência de acidentes de trânsito, por exemplo, dentre tantos outros. O diagnóstico ampliado, por meio de equipe multidisciplinar através de testes e entrevistas clínicas é suficiente para garantir o papel da esfera pública no que fora assegurado no Art. 198 da Constituição de 1988, no desempenho da integralidade em

saúde. A sua falta não ignora os possíveis gastos públicos com medicamentos de tratamento às comorbidades subjacentes ao TDAH que se mostram alarmantes na ausência de seu tratamento, que na maioria das vezes não é suficiente dispondo apenas de apoio psicológico terapêutico, bem como na maior incidência de internações hospitalares, uma conjuntura incabível atualmente”.

“A incorporação ajudaria inúmeras pessoas que têm o TDAH, mas não podem pagar pelo tratamento. Os melhores remédios têm um custo muito alto, não encaixando realidade financeira da maioria dos brasileiros. Muitas pessoas não conseguem se adaptaram ritalina, e acabam não tendo outra opção essa seria uma forma de dar uma opção”.

“A nossa Carta Magna no seu artigo 5 nos garante acesso à saúde e esse acesso deve ser de forma a privilegiar todos os cidadãos brasileiros! Eu sou TDAH, estudante da universidade Federal da Bahia, cidadã, contribuinte para essa nação e consciente que todos precisam ter acesso aos que lhe é de Direito! Ademais, não própria bandeira da nossa nação vem escrita uma frase positivista: “Ordem e Progresso”, mas, como teremos progresso se não existe ordem? Haja vista que a CF ordena por assim dizer que o Estado enquanto entidade garanta o progresso de seus cidadãos e por conseguinte da nação? É um tremendo absurdo que isso continue da forma que se encontra, e que possamos realmente garantir nosso acesso q uma medicação que traz consigo como um dos principais benefícios o melhor desempenho acadêmico do cidadão, dentre outros. No mais, que se cumpra a lei.”

QUADRO 31. MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANEXADOS POR PACIENTE NA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 /2020

Estudo	Motivo de exclusão
	Laudo neurológico
Silva et al, 2014	Livro- mentes inquietas – não atende aos critérios de seleção do presente relatório de recomendação
	Receita médica

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os pacientes listaram:

- Alto foco e produtividade, organização mental, ânimo;
- Melhora na socialização global;
- Melhora das queixas atencionais;
- Melhora na qualidade de vida;
- Melhora no desempenho escolar e laboral;

- Diminuição da ansiedade.

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Agitação;
- Perda/aumento de apetite;
- Boca seca;
- Cansaço.

16.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 402 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas 16 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 363 discordaram e 23 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Por meio da argumentação apresentada, conclui-se que as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar na realidade discordavam dela:

“Acredito que nem todos tem recursos para comprar a medicação, já que existe o transtorno porque não dispõem a medicação pelo SUS.”

“Tem muitas crianças que ficam prejudicadas por não conseguirem uma consulta e nem o remédio aí eles ficam em desvantagem com quem pode comprar eu tenho duas crianças com Deficit de atenção e necessitava da doação do medicamento e da consulta com o médico.”

“Essa medicação ajuda muito a resolver os problemas de déficit de atenção e hiperatividade, porém, tem um custo alto se é difícil para muitas famílias manter o mesmo.”

“Concordo, por quem tem muitos pais como eu que não tem condições financeiras para comprar remédios de uso contínuo.”

Foram 363 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Essa medicação é usada e reconhecida como a gente que contribui para uma melhora na vida das pessoas com TDAH, no entanto, tem um custo relativamente alto, fazendo com que muitas pessoas deixem de ser beneficiadas pelo avanço da ciência e conseqüentemente serem mais produtivas em sociedade”.

“São medicações muito caras. Os pacientes já necessitam de psicólogo, fonoaudiólogo, apoio psicopedagógico e postos de saúde, SUS e até mesmo alguns convênios, nunca têm profissionais capazes de lidar com esses transtornos, o que requer o pagamento desses recursos. São medicamentos de uso contínuo e a maioria das famílias não têm condições de arcar com todos os medicamentos para que as crianças e adolescentes possam ter o direito de frequentar uma escola e ambientes sociais, interagir com os outros etc.”

“O SUS tem que incluir os remédios para o tratamento TDAH e TOD pois temos no Brasil uma crescente população que necessita desses medicamentos. Como meu filho de 4 anos portador de TDAH”.

Foram anexadas duas referências pelos cuidadores ou responsáveis, sendo duplicatas de documentos já anexados no Erro! Fonte de referência não encontrada.7.

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os profissionais de saúde listaram:

- Melhora na concentração na sala de aula e na execução de tarefas escolares;
- Melhora no comportamento;
- Melhora na impulsividade.

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Tentativa de suicídio;
- Agitação;
- Perda de apetite.

16.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2001. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições

sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições abordaram principalmente sobre a incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina. Durante a consulta pública o laboratório NOVARTIS SA, fabricante do medicamento MPH ER (sistema SODAS®), enviou uma proposta fornecendo desconto no preço do medicamento. O impacto orçamentário caso-base para o Brasil foi recalculado considerando o novo preço proposto para o MPH ER (sistema SODAS®) (R\$ 5,68), mantendo as premissas anteriores. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da CONITEC.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes (6 a 17 anos completos). Os estudos considerados no presente relatório de recomendação apresentaram limitações metodológicas importantes, o que resultou em baixa confiança na evidência. Na consulta pública, não foram sugeridas outras referências que pudessem reduzir as incertezas. Embora tenha sido apresentada redução de preço para uma das tecnologias avaliadas, ainda assim o impacto orçamentário em cinco anos seria vultoso. Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

18. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 9, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.166668/2020-00, 0019590541.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

19. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5)*. (American Psychiatric Publishing, 2013).
2. Polanczyk, G. & Lima, M. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review. *ICASSP, IEEE Int. Conf. Acoust. Speech Signal Process. - Proc.* 1385–1388 (2007). doi:10.1109/ICASSP.2014.6853824
3. Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. & Glasziou, P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* **135**, e994-1001 (2015).
4. 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. *Int. J. Epidemiol.* **43**, 434–442 (2014).
5. Willcutt, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* **9**, 490–499 (2012).
6. Lima Teles da Hora, A. F., Silva, S. S. da C., Ramos, M. F. H., Pontes, F. A. R. & Nobre, J. P. dos S. A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. *Psicologia* **29**, 47–62 (2015).
7. Arruda, M. A., Querido, C. N., Bigal, M. E. & Polanczyk, G. V. ADHD and Mental Health Status in Brazilian School-Age Children. *J. Atten. Disord.* **19**, 11–17 (2015).
8. Spencer, T. J., Biederman, J. & Mick, E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J. Pediatr. Psychol.* **32**, 631–642 (2007).
9. Biederman, J. & Faraone, S. V. The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatr. Clin. North Am.* **27**, 225–232 (2004).
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Focus* (1999).
11. Moreira, M. T., Remor, K. V. T., Sakae, T. M. & Blatt, C. R. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: PREVALÊNCIA E USO DE PSICOFÁRMACOS EM CRIANÇAS DE UM AMBULATÓRIO NO SUL DE SANTA CATARINA. *Arq. Catarinenses Med.* **46**, (2017).
12. Freire, A. C. C. & Pondé, M. P. Estudo piloto da prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade entre crianças escolares na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **63**, 474–478 (2005).
13. Pastura, G., Mattos, P. & Araújo, A. P. de Q. C. Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **65**, 1078–1083 (2007).
14. Antai-Otong, D. & Zimmerman, M. L. Treatment Approaches to Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Nurs. Clin. North Am.* **51**, 199–211 (2016).
15. Curry, A. E., Yerys, B. E., Metzger, K. B., Carey, M. E. & Power, T. J. Traffic crashes, violations, and suspensions among young drivers with ADHD. *Pediatrics* **143**, (2019).
16. Chen, M. H. *et al.* Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **57**, 48–53 (2018).
17. Faraone, S. V. Attention deficit hyperactivity disorder and premature death. *Lancet* **385**, 2132–2133 (2015).
18. Arnsten, A. F. T. & Pliszka, S. R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **99**, 211–216 (2011).
19. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - 5ª Edição. in *Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos* (2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
20. Saúde, O. M. da. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. *Porto Alegre: Artes Médicas* (1993).
21. Storebø, O. J. *et al.* 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* **351**, (2015).
22. Storebø, O. J. *et al.* Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and

- adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
23. Coghill, D. R., Banaschewski, T., Soutullo, C., Cottingham, M. G. & Zuddas, A. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **26**, 1283–1307 (2017).
 24. Banaschewski, T. *et al.* 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. *CNS Drugs* **27**, 829–840 (2013).
 25. NICE. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline)*. NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2018).
 26. Sharma, A. & Couture, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann. Pharmacother.* **48**, 209–225 (2014).
 27. Shrestha, M., Lautenschleger, J. & Soares, N. Non-pharmacologic management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Transl. Pediatr.* **9**, S114–S124 (2020).
 28. Cortese, S. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* **5**, 727–738 (2018).
 29. Novartis. *Bula do medicamento Cloridrato de metilfenidato*. (2020).
 30. Novartis. *Bula do medicamento Ritalina*. (2020).
 31. Janssen-Cilag. *Bula do medicamento Concerta*. ANVISA (2020).
 32. Shire. *Bula do medicamento Dimesilato de Lisdexanfetamina*. (2020).
 33. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P. T. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *The Ottawa Hospital*
 34. Julian PT Higgins, D. G. A. and J. A. S. on behalf of the C. S. M. G. and the C. B. M. G. . Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *The Cochrane Collaboration*
 35. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017). doi:10.1136/bmj.j4008
 36. Catalá-López, F. *et al.* The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* **12**, e0180355 (2017).
 37. Locatelli, I. & Venišnik, K. A Network Meta-Analysis of Atomoxetine, Methylphenidate, Lisdexamfetamine, and Bupropion for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Value Heal.* **19**, A521–A522 (2016).
 38. Roskell, N. S., Setyawan, J., Zimovetz, E. & Hodgkins, P. PMH5 Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments Used for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Value Heal.* **15**, A334 (2012).
 39. Padilha, S. C. O. S., Virtuoso, S., Tonin, F. S., Borba, H. H. L. & Pontarolo, R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **27**, 1335–1345 (2018).
 40. Findling, R. L. *et al.* Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2011). doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
 41. Gilmore, A. & Milne, R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **10**, 85–94 (2001).
 42. 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.* **30**, 1673–1685 (2014).
 43. Owen, R. K., Bradbury, N., Xin, Y., Cooper, N. & Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res. Synth. Methods* **10**, 569–581 (2019).
 44. Bolea-Alamanac, B. M., Green, A., Verma, G., Maxwell, P. & Davies, S. J. C. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: A systematic review of evidence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **77**, 96–101 (2014).
 45. Carvalho, N. G. de, Novelli, C. V. L. & Colella-Santos, M. F. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. *Rev. CEFAC* **17**, 1590–1603 (2015).

46. Castells, X., Blanco-Silvente, L. & Cunill, R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane database Syst. Rev.* **8**, CD007813 (2018).
47. Castells, X., Cunill, R. & Capellà, D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 347–356 (2013).
48. Storebø, O. J. *et al.* Evidence on methylphenidate in children and adolescents with ADHD is in fact of ‘very low quality’. *Evid. Based. Ment. Health* **19**, 100–102 (2016).
49. Wigal, T. *et al.* Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **45**, 1294–1303 (2006).
50. Biederman, J. *et al.* Efficacy and Safety of Ritalin® LA™, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr. Drugs* **5**, 833–841 (2003).
51. Findling, R. L. *et al.* Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **15**, 450–459 (2006).
52. Findling, R. L. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry* **69**, 149–159 (2008).
53. RAPPORT, M. D., DENNEY, C., DuPAUL, G. J. & GARDNER, M. J. Attention Deficit Disorder and Methylphenidate: Normalization Rates, Clinical Effectiveness, and Response Prediction in 76 Children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **33**, 882–893 (1994).
54. Rapport, M. D. *et al.* Unexpected effects of methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder reflect decreases in core/secondary symptoms and physical complaints common to all children. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **18**, 237–247 (2008).
55. Schulz, E. *et al.* A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin® la in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **20**, 377–385 (2010).
56. Simonoff, E. *et al.* Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* **54**, 527–535 (2013).
57. Tucha, O. *et al.* Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. **185**, 315–326 (2006).
58. Wilens, T. E. *et al.* Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **160**, 82–90 (2006).
59. Wolraich, M. L. *et al.* Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* (2001). doi:10.1542/peds.108.4.883
60. Pelham, W. E. *et al.* Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* **107**, E105 (2001).
61. Steele, M. *et al.* A randomized, controlled, effectiveness trial of oros-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit- hyperactivity disorder. *Can. J. Clin. Pharmacol.* (2006).
62. Biederman, J., Krishnan, S., Zhang, Y., McGough, J. J. & Findling, R. L. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin. Ther.* (2007). doi:10.1016/S0149-2918(07)80083-X
63. Coghill, D. *et al.* European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2013). doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
64. Wigal, S. B. *et al.* A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* **3**, 1–15 (2009).
65. Newcorn, J. H. *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* **31**, 999–1014 (2017).

66. Pelham, W. E., Waschbusch, D. A., Hoza, B., Pillow, D. R. & Gnagy, E. M. Effects of methylphenidate and expectancy on performance, self-evaluations, persistence, and attributions on a social task in boys with ADHD. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **9**, 425–437 (2001).
67. Higgins, J. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane (Cochane, 2019).
68. BRASIL. *DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica*. (Ministério da Saúde, 2014).
69. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **16**, e1-5 (2013).
70. Zimovetz, E. A., Joseph, A., Ayyagari, R. & Mauskopf, J. A. A cost-effectiveness analysis of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK. *Eur. J. Heal. Econ. HEPAC Heal. Econ. Prev. care* **19**, 21–35 (2018).
71. King, S. *et al.* A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment* (2006). doi:10.3310/hta10230
72. IBGE. Estimativas da População 2020. *IBGE* (2020). Available at: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf. (Accessed: 23rd November 2020)
73. Felt, B. T., Biermann, B., Christner, J. G., Kochhar, P. & Harrison, R. Van. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am. Fam. Physician* **90**, 456–464 (2014).
74. Christensen, L., Sasané, R., Hodgkins, P., Harley, C. & Tetali, S. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 977–989 (2010).
75. Grebla, R. *et al.* Examining the heterogeneity of treatment patterns in attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in the Texas Medicaid population: modeling suboptimal treatment response. *J. Med. Econ.* **22**, 788–797 (2019).
76. Picket, J. Management of ADHD in children and adolescents. *Prescriber* (2016).
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Procedure for Common Drug Review*. *CADTH Common Drug Review* (2013).
78. SUB. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. 2020
79. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. (2020).
80. Finnish National Institute for Health and Welfare. (2020).
81. The Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. *SMC* (2020). Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
82. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *PBAC* (2020). Available at: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
83. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).
84. Arnold, V. K. *et al.* 4.23 Pivotal Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Hld200, a Novel Delayed-Release and Extended-Release Formulation of Methylphenidate, in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **55**, S170 (2016).
85. Elazzab, A. The following abstracts were presented as posters at the 2016 NEI Psychopharmacology Congress. *CNS Spectr.* **22**, 61–108 (2017).
86. Hospitalier, C., Toulouse, U. De & Pharmaco, E. De. Discussed Poster Abstracts. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **33**, 23–47 (2019).
87. Barkley, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S. & Robbins, K. Side Effects of Methylphenidate in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* **86**, (1990).
88. Becker, S. P., Froehlich, T. E. & Epstein, J. N. Effects of methylphenidate on sleep functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr.* (2016). doi:10.1097/DBP.0000000000000285
89. Bedard, A. C., Jain, U., Hogg-Johnson, S. & Tannock, R. Effects of methylphenidate on working memory components: Influence of measurement. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* (2007). doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01760.x

90. Bedard, A. C. & Tannock, R. Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD. *J. Atten. Disord.* **11**, 546–557 (2008).
91. Biederman, J., Monuteaux, M. C., Spencer, T., Wilens, T. E. & Faraone, S. V. Do stimulants have a protective effect on the development of psychiatric disorders in youth with ADHD? A ten-year follow-up study. *Pediatrics* **124**, 71–78 (2009).
92. Catalá-López, F. *et al.* The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS ONE* (2017). doi:10.1371/journal.pone.0180355
93. Cerrillo-Urbina, A. J. *et al.* The effects of long-acting stimulant and nonstimulant medications in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **28**, 494–507 (2018).
94. Chan, E., Fogler, J. M. & Hammerness, P. G. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents A Systematic Review. *JAMA* **315**, 1997–2008 (2016).
95. Childress, A. C. *et al.* 2.23 Efficacy and Safety of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (DR/ER-MPH) in Children With ADHD: Results From a Pivotal Phase 3 Classroom Trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **57**, S166 (2018).
96. Childress, A. C. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Evaluation of Safety and Efficacy Throughout the Day and Across Settings. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **30**, 2–14 (2020).
97. Evaluating the safety of methylphenidate and rationale for a maximum dose for titration: a meta-analysis of randomised controlled trials and case studies. *J. Paediatr. Child Health* (2017). doi:10.1111/jpc.13597
98. Ching, C., Eslick, G. D. & Poulton, A. S. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **173**, 630–639 (2019).
99. Chou, W. J. *et al.* Better efficacy for the osmotic release oral system methylphenidate among poor adherents to immediate-release methylphenidate in the three ADHD subtypes. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2009). doi:10.1111/j.1440-1819.2009.01937.x
100. Clavenna, A. & Bonati, M. Safety of medicines used for ADHD in children: A review of published prospective clinical trials. *Archives of Disease in Childhood* (2014). doi:10.1136/archdischild-2013-304170
101. Coghill, D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs* (2010). doi:10.2165/11537450-000000000-00000
102. Coghill, D. *et al.* P.7.c.009 Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: randomised withdrawal design. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2012). doi:10.1016/s0924-977x(12)70677-6
103. Coghill, D. R. *et al.* The first European study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Overview. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* (2012). doi:10.1016/j.neurenf.2012.05.304
104. Coghill, D., Sorooshian, S. & Caballero, B. Safety outcomes from the clinical development programme for lisdexamfetamine dimesylate: A prodrug stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry* (2013). doi:10.1007/s00787-013-0423-9
105. Coghill, D. *et al.* Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* (2013). doi:10.1186/1471-244X-13-237
106. Coghill, D. R. *et al.* Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized-withdrawal study design. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2014). doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
107. Coghill, D. R., Caballero, B., Sorooshian, S. & Civil, R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* (2014). doi:10.1007/s40263-014-0166-2
108. Coghill, D. R. *et al.* Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* (2014). doi:10.1016/j.biopsych.2013.10.005
109. De Crescenzo, F. *et al.* The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: A meta-analysis. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2014). doi:10.1007/s12402-013-0122-x
110. Döpfner, M. *et al.* Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*,

- Suppl.* (2004). doi:10.1007/s00787-004-1009-3
111. Faraone, S. V., Po, M. D., Komolova, M. & Cortese, S. Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* (2019). doi:10.4088/JCP.18r12210
 112. Findling, R. L. *et al.* Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr.* (2010). doi:10.1017/S1092852900000535
 113. Francis, S., Fine, J. & Tannock, R. Methylphenidate selectively improves story retelling in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2001). doi:10.1089/10445460152595540
 114. Gasior, M. *et al.* Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* (2010).
 115. Gasior, M., Coghill, D., Soutullo, C., Lyne, A. & Johnson, M. 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. *Acta Neuropsychiatrica* (2012).
 116. Gobbo, M. A. & Louzã, M. R. Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* (2014). doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.006
 117. Golubchik, P., Kodesh, A. & Weizman, A. No superiority of treatment with osmotic controlled-release oral delivery system-methylphenidate over short/medium-acting methylphenidate preparations in the rate and timing of injuries in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neuropharmacol.* (2017). doi:10.1097/WNF.000000000000189
 118. Gonzalez de Dios, J., Cardó, E. & Servera, M. [Methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: are we achieving an adequate clinical practice?]. *Rev. Neurol.* **43**, 705–714 (2006).
 119. Greenhill, L. L. *et al.* Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: The MTA titration trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2001). doi:10.1097/00004583-200102000-00012
 120. Greenhill, L. L., Findling, R. L. & Swanson, J. M. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* **109**, (2002).
 121. Grizenko, N., Bhat, M., Schwartz, G., Ter-Stepanian, M. & Joober, R. Efficacy of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: A randomized crossover trial. *J. Psychiatry Neurosci.* (2006).
 122. Grizenko, N., Cai, E., Jolicoeur, C., Ter-Stepanian, M. & Joober, R. Effects of methylphenidate on acute math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can. J. Psychiatry* (2013). doi:10.1177/070674371305801109
 123. Helseth, S. A. *et al.* Effects of behavioral and pharmacological therapies on peer reinforcement of deviancy in children with ADHD-Only, ADHD and conduct problems, and controls. *J. Consult. Clin. Psychol.* (2015). doi:10.1037/a0038505
 124. Hennissen, L. *et al.* Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs* (2017). doi:10.1007/s40263-017-0410-7
 125. Holmskov, M. *et al.* Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* (2017). doi:10.1371/journal.pone.0178187
 126. Keen, D. & Hadjikhomi, I. ADHD in children and adolescents. *BMJ clinical evidence* (2011). doi:10.1093/acrefore/9780190236557.013.75
 127. Kollins, S. H. *et al.* 6.42 A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER STUDY MEASURING THE EFFICACY AND SAFETY OF A NOVEL, EXTENDED-RELEASE FORMULATION OF METHYLPHENIDATE (PRC-063) IN ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **55**, S217–S218 (2016).
 128. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., Bet, P. M. & Oosterlaan, J. Short-Term Effects of Methylphenidate on Math Productivity in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Mediated by Symptom Improvements: Evidence From a Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* **37**, 210–219 (2017).

129. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., Bet, P. & Oosterlaan, J. Methylphenidate-Related Improvements in Math Performance Cannot Be Explained by Better Cognitive Functioning or Higher Academic Motivation: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *J. Atten. Disord.* 1087054717713640 (2017). doi:10.1177/1087054717713640
130. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E. & Oosterlaan, J. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **28**, 155–164 (2019).
131. Lambert, N. M. & Hartsough, C. S. Prospective Study of Tobacco Smoking and Substance Dependencies among Samples of ADHD and Non-ADHD Participants. *J. Learn. Disabil.* (1998). doi:10.1177/002221949803100603
132. Lecendreux, M. *et al.* 958 – Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: effect of age, sex and baseline disease severity. *Eur. Psychiatry* **28**, 1 (2013).
133. Lecendreux, M. *et al.* Psychiatric-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase 3, randomized, double-blind, multi centre, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* **60**, (2012).
134. Li, Y., Gao, J., He, S., Zhang, Y. & Wang, Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol. Neurobiol.* (2017). doi:10.1007/s12035-016-0179-6
135. Liu, H., Feng, W. & Zhang, D. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry* (2019). doi:10.1007/s00787-018-1217-x
136. López-Villalobos, J. A. *et al.* Health-related quality of life in cases of attention deficit hyperactivity disorder with and without pharmacological treatment. *An. Pediatria (English Ed.)* **90**, 272–279 (2019).
137. Luan, R., Mu, Z., Yue, F. & He, S. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front. Psychiatry* (2017). doi:10.3389/fpsy.2017.00229
138. Lunde, C., Vogt, H. & Storebø, O. J. 58 Drug treatment of ADHD in children and adolescents – tenuous scientific basis. *BMJ Evidence-Based Med.* **23**, A26 LP-A27 (2018).
139. Maneeton, B. *et al.* P.7.d.001 A systematic review of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of child and adolescent ADHD. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**, S641–S642 (2015).
140. Lopez, P. L. *et al.* Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* **CD010840**, 1–123 (2018).
141. Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N. & Martinez, M. I. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* (2013). doi:10.1007/s40263-012-0019-9
142. McBride, M. C. An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder. *J. Pediatr.* **113**, 137–145 (1988).
143. Moshe, K., Karni, A. & Tirosh, E. Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind placebo-drug trial. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2012). doi:10.1007/s12402-012-0078-2
144. Murray, D. W. *et al.* Effects of OROS methylphenidate on academic, behavioral, and cognitive tasks in children 9 to 12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Pediatr. (Phila)*. (2011). doi:10.1177/0009922810394832
145. MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 1073–86 (1999).
146. Newcorn, J. *et al.* Randomized, double-blind, active- and placebocontrolled trials of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2015).
147. Osland, S. T., Steeves, T. D. L. & Pringsheim, T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018). doi:10.1002/14651858.CD007990.pub3
148. Pliszka, S. R. 36.4 A Phase 3 Registration Trial of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (HLD200) in the Treatment of Early Morning Functioning Impairments in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2016). doi:10.1016/j.jaac.2016.07.331
149. Pliszka, S. R. *et al.* Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **27**, 474–482 (2017).
150. Prasad, V. *et al.* How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *European Child and*

- Adolescent Psychiatry* (2013). doi:10.1007/s00787-012-0346-x
151. Pringsheim, T. & Steeves, T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011). doi:10.1002/14651858.cd007990.pub2
 152. Ptacek, R., Kuzelova, H., Paclt, I., Zukov, I. & Fisher, S. ADHD and growth: Anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med. Sci. Monit.* (2009).
 153. Ptacek, R. & Kuzelová, H. P-323 - Developmental changes in children with ADHD. *Eur. Psychiatry* **27**, 1 (2012).
 154. Punja, S., Zorzela, L., Hartling, L., Urichuk, L. & Vohra, S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: A systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* (2013). doi:10.1136/bmjopen-2012-002312
 155. Reichow, B., Volkmar, F. R. & Bloch, M. H. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2013). doi:10.1007/s10803-013-1793-z
 156. E., S. *et al.* Methylphenidate long-term effects on psychiatric outcomes in a Sardinian ADHD population: Preliminary results from the prospective ADDUCE project. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2017).
 157. Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S. & Moher, D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* (2001).
 158. C., S., W.A., B., W.M., S., M., M. & F.A., C. Cohort study evaluating suicidal behavior associated with ADHD stimulant therapies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017). doi:10.1002/pds.4275 LK - <http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=10991557&id=doi:10.1002%2Fpds.4275&atitle=Cohort+study+evaluating+suicidal+behavior+associated+with+ADHD+stimulant+therapies&stitle=Pharmacoepidemiol.+Drug+Saf.&title=Pharmacoepidemiology+and+Drug+Safety&volume=26&issue=&spage=340&epage=&aulast=Siffel&aufirst=Csaba&auinit=C.&aufull=Siffel+C.&coden=&isbn=&pages=340-&date=2017&auinit1=C&auinitm=>
 159. Silva, R. *et al.* Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2005). doi:10.1089/cap.2005.15.637
 160. Sonuga-Barke, E. J. S. *et al.* Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2007). doi:10.1097/chi.0b013e31804659f1
 161. Sonuga-Barke, E. J. S., Coghill, D., Wigal, T., Debacker, M. & Swanson, J. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2009). doi:10.1089/cap.2009.0024
 162. Soutullo, C. *et al.* Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with ADHD. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* (2012). doi:10.1016/j.neurenf.2012.05.306
 163. Soutullo, C. A. *et al.* P-339 - Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Psychiatry* (2012). doi:10.1016/s0924-9338(12)74506-6
 164. Stuckelman, Z. D. *et al.* Risk of irritability with psychostimulant treatment in children with ADHD: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* (2017). doi:10.4088/JCP.15r10601
 165. 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. *Journal of Affective Disorders* (2015). doi:10.1016/j.jad.2015.03.006
 166. Sun, C.-K. *et al.* Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **9**, 15908 (2019).
 167. Swanson, J. M. *et al.* Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **46**, 1015–1027 (2007).
 168. Ter-Stepanian, M., Grizenko, N., Zappitelli, M. & Joober, R. Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. *Can. J. Psychiatry* (2010). doi:10.1177/070674371005500506
 169. Tervo, R. C., Azuma, S., Fogas, B. & Fiechtner, H. Children with ADHD and motor dysfunction compared with

- children with ADHD only. *Dev. Med. Child Neurol.* (2002). doi:10.1017/S0012162201002250
170. Wigal, S. B. *et al.* Academic, behavioral, and cognitive effects of OROS® methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2011). doi:10.1089/cap.2010.0047
171. Wigal, S. B. *et al.* Efficacy of methylphenidate hydrochloride extended-release capsules (Aptensio XR™) in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase III, randomized, double-blind study. *CNS Drugs* **29**, 331–340 (2015).
172. Zhang, L., Jin, X. & Zhang, Y. Effect of methylphenidate on intelligence quotient scores in Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* (2011). doi:10.1097/JCP.0b013e3182060f3f

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Arnold et al., 2016 ⁸⁴	Pivotal phase 3 trial evaluating the efficacy and safety of HLD200, a novel delayed-release and extended-release formulation of methylphenidate, in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder	Texto completo disponível
Arnold et al., 2017 ⁸⁵	Efficacy and safety of HLD200 in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a pivotal phase 3 trial	Estudo completo disponível
Auffret et al., 2019 ⁸⁶	Methylphenidate during pregnancy and the risk of congenital major malformations: A systematic review and meta-analysis	Não há clareza sobre a amostra
Banaschewski et al., 2012 ²⁴	Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate	Análise <i>post hoc</i>
Barkley et al., 1990 ⁸⁷	Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation	Inclui pacientes com 5 – 13 anos e não se sabe quantos pacientes tiveram idade < 6 anos
Becker et al., 2016 ⁸⁸	Effects of Methylphenidate on Sleep Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Análise <i>post hoc</i>
Bedard et al., 2007 ⁸⁹	Effects of methylphenidate on working memory components: influence of measurement	Não avaliou uso da medicação em uso contínuo
Bedard et al., 2008 ⁹⁰	Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD	Não avaliou uso da medicação em uso contínuo
Biederman et al., 2009 ⁹¹	Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study	Análise <i>post hoc</i>
Bloch et al., 2009 ¹⁵	Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders	Não é revisão sistemática (sem avaliação de risco de viés e viés de publicação)
Catalá-López et al., 2017 ⁹²	The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Cerrillo-Urbina et al., 2018 ⁹³	The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Chan et al., 2016 ⁹⁴	Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review	Faltam informações sobre metodologia da RS
Childress et al., 2018 ⁹⁵	Efficacy and Safety of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (DR/ER-MPH) in Children With ADHD: Results From a Pivotal Phase 3 Classroom Trial	Estudo completo disponível
Childress et al., 2019 ⁹⁶	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Evaluation of Safety and Efficacy Throughout the Day and Across Settings	Apresentação não disponível no Brasil (sistema DELEXIS®)
Childress et al., 2010	Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Texto completo disponível
Ching et al., 2017 ⁹⁷	Evaluating the safety of methylphenidate and rationale for a maximum dose for titration: A meta-analysis of randomised controlled trials and case studies	Texto completo disponível
Ching et al., 2019 ⁹⁸	Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Chou et al., 2009 ⁹⁹	Better efficacy for the osmotic release oral system methylphenidate among poor adherents to immediate-release methylphenidate in the three ADHD subtypes	Avalia eficácia do tratamento com base em adesão ao medicamento (IR vs. OROS)
Clavenna et al., 2014 ¹⁰⁰	Safety of medicines used for ADHD in children: A review of published prospective clinical trials	Não é revisão sistemática (sem avaliação de risco de viés e etapas em dupla independente)
Coghill et al., 2010 ¹⁰¹	The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review	Não é revisão sistemática
Coghill et al., 2012 ¹⁰²	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Randomised withdrawal design	Texto completo disponível
Coghill et al., 2012 ¹⁰³	The first European study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Overview	Texto completo disponível
Coghill et al., 2013 ¹⁰⁴	Safety outcomes from the clinical development programme for lisdexamfetamine dimesylate: A prodrug stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i> de 4 estudos
Coghill et al., 2013 ¹⁰⁵	Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies	Revisão não sistemática (não há avaliação de risco de viés dos estudos incluídos ou discussão a respeito)
Coghill et al., 2014 ¹⁰⁶	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design	Estudo de extensão
Coghill et al., 2014 ¹⁰⁷	A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate	Sem informações quanto à metodologia da RS
Coghill et al., 2014 ¹⁰⁸	Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis	Revisão não sistemática (sem avaliação do risco de viés; sem avaliação de viés de publicação)
Cortese et al., 2018 ²⁸	Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
De Carvalho et al., 2015 ⁴⁵	Factors in childhood and adolescence that may influence the auditory processing: A systematic review	Revisão não sistemática (sem avaliação de risco de viés, sem dados sobre participantes na seleção dos estudos e extração de dados)
De Crescenzo et al., 2014 ¹⁰⁹	The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: a meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Döpfner et al., 2004 ¹¹⁰	Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting	Avaliação da duração de tratamento ao longo do dia
Faraone et al., 2019 ¹¹¹	Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis	Revisão não sistemática (não apresenta avaliação de risco de viés dos estudos incluídos)
Findling et al., 2010 ¹¹²	Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i> de dois estudos
Francis et al., 2001 ¹¹³	Methylphenidate selectively improves story retelling in children with attention deficit hyperactivity disorder	3 dias de duração, em que a cada dia os participantes recebem uma intervenção diferente
Gasior et al., 2010 ¹¹⁴	Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder	Texto completo disponível
Gasior et al., 2012 ¹¹⁵	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	Texto completo disponível

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Gobbo et al., 2014 ¹¹⁶	Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Golubchik et al., 2017 ¹¹⁷	No Superiority of Treatment With Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System-Methylphenidate Over Short/Medium-Acting Methylphenidate Preparations in the Rate and Timing of Injuries in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Inclui pacientes <6 anos sem caracterização adequada da amostra
Gonzáles de Dios et al., 2006 ¹¹⁸	Methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Are we doing a good clinical practice?	Revisão não sistemática da literatura
Greenhill et al., 2001 ¹¹⁹	Impairment and department responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial	Resultados preliminares de subgrupo que recebeu medicamento no protocolo MTA
Greenhill et al., 2002 ¹²⁰	A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Apresentação não disponível no Brasil (Sistema Diffucaps®)
Grizenko et al., 2006 ¹²¹	Efficacy of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: a randomized crossover trial	Embora compare com MPH e placebo, toda a discussão é feita acerca da influência dos problemas de aprendizado; compara a resposta ao tratamento de crianças com e sem problemas de aprendizado Não apresenta resultados para o placebo
Grizenko et al., 2013 ¹²²	Effects of methylphenidate on acute math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i>
Helseth et al., 2015 ¹²³	Effects of behavioral and pharmacological therapies on peer reinforcement of deviancy in children with ADHD-Only, ADHD and conduct problems, and controls	Inclui intervenção comportamental; não apresenta análise estratificada
Hennissen et al., 2017 ¹²⁴	Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine	Revisão não sistemática (sem informações sobre extração de dados por dupla independente e avaliação de risco de viés; sem discussão sobre qualquer tipo de viés)
Holmskov et al., 2017 ¹²⁵	Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Keen et al., 2011 ¹²⁶	ADHD in children and adolescents	Não há descrição sobre metodologia de seleção e extração de dados ou informações sobre risco de viés (não apresenta suplemento)
King et al., 2006 ⁷¹	A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Kollins et al., 2016 ¹²⁷	A randomized double-blind placebo controlled multicenter study measuring the efficacy and safety of a novel, extended-release formulation of methylphenidate (prc-063) in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sem comparador; Estudo de extensão
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2017 ¹²⁸	Short-Term Effects of Methylphenidate on Math Productivity in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Mediated by Symptom Improvements: Evidence From a Placebo-Controlled Trial	Testou MPH cuja apresentação não está disponível no Brasil (tecnologia Diffucaps®) e com período de washout curto (mínimo 2 dias)

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2017 ¹²⁹	Methylphenidate-Related Improvements in Math Performance Cannot Be Explained by Better Cognitive Functioning or Higher Academic Motivation: Evidence From a Randomized Controlled Trial	Análise <i>post hoc</i>
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019 ¹³⁰	Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Lambert et al., 1998 ¹³¹	Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants	Medicamento indefinido (“estimulantes”)
Lecendreux et al., 2013 ¹³²	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Effect of age, sex and baseline disease severity	Análise <i>post hoc</i>
Lecendreux et al., 2012 ¹³³	Psychiatric-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase 3, randomized, double-blind, multi centre, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized study in Europe	Texto completo disponível
Li et al., 2017 ¹³⁴	An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Liu et al., 2019 ¹³⁵	Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade; sem análise estratificada
Locatelli et al., 2016 ³⁷	A network meta-analysis of atomoxetine, methylphenidate, lisdexamfetamine, and bupropion for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents	Texto Completo disponível
López-Villalobos et al., 2019 ¹³⁶	Health-related quality of life in cases of attention deficit hyperactivity disorder with and without pharmacological treatment	Descrição insuficiente dos participantes e da exposição ao tratamento
Luan et al., 2017 ¹³⁷	Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Não informa se as etapas da RS foram feitas em dupla independente; não apresenta resultados de risco de viés, embora refira ter avaliado
Lunde et al., 2018 ¹³⁸	Drug treatment of adhd in children and adolescents-tenuous scientific basis	Apresentação oral com síntese sobre tratamento TDAH
Maneeton et al., 2015 ¹³⁹	A systematic review of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of child and adolescent ADHD	Texto completo disponível
Maneeton et al., 2015 ¹⁴⁰	Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized, controlled trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Martinez-Raga et al., 2013 ¹⁴¹	Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder	Revisão não sistemática da literatura (sem relato se etapas foram em dupla independente e sem avaliação de risco de viés)
McBride et al., 1988 ¹⁴²	An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder	Sem diagnóstico formal de TDAH por meio de métodos reconhecidos; inclui pacientes com transtorno de déficit de atenção
Moshe et al., 2012 ¹⁴³	Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind placebo-drug trial	ECR crossover que não relata período de <i>washout</i> entre as duas intervenções
Murray et al., 2011 ¹⁴⁴	Effects of OROS methylphenidate on academic, behavioral, and cognitive tasks in children 9 to 12 years of age with attention-deficit/hyperactivity	Procedimentos de administração do tratamento não estão claros (duração, período)

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
MTA Cooperative Group, 1999 ¹⁴⁵	A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Inclui diferentes tipos de tratamento medicamentoso, sem estratificação dos resultados
Newcorn et al., 2015 ¹⁴⁶	Randomized, double-blind, active- and placebo controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Análise <i>post hoc</i> de dois estudos
Osland et al., 2018 ¹⁴⁷	Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Padilha et al., 2018 ³⁹	Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis	Não inclui comparação de interesse
Pelham et al., 2001 ⁶⁶	Effects of methylphenidate and expectancy on performance, self-evaluations, persistence, and attributions on a social task in boys with ADHD	< 50 participantes por braço
Pliszka et al., 2016 ¹⁴⁸	A phase 3 registration trial of delayed-release and extended-release methylphenidate (HLD200) in the treatment of early morning functioning impairments in children with attention deficit/ hyperactivity disorder	Apresentação do protocolo; sem resultados
Pliszka et al., 2017 ¹⁴⁹	Efficacy and safety of HLD200, a novel delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a pivotal phase 3 trial	Texto completo disponível
Pliszka et al., 2017 ¹⁴⁹	Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Apresentação não disponível no Brasil (Sistema DELEXIS®)
Prasad et al., 2013 ¹⁵⁰	How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis	O resultado da a avaliação do risco de viés é apresentado em conjunto, não por estudo; Critérios de inclusão não correspondem aos da presente revisão
Pringsheim et al., 2011 ¹⁵¹	Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Ptacek et al., 2009 ¹⁵²	ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys	Não informa como foi realizada a coleta e a análise dos dados
Ptacek et al., 2012 ¹⁵³	Developmental changes in children with ADHD	Não apresenta resultados numéricos
Punja et al., 2013 ¹⁵⁴	Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Reichow et al., 2013 ¹⁵⁵	Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders	Amostra inadequada (avalia drogas para tratamento de TDAH em crianças com PDD)
Roskell et al., 2012 ³⁸	Systematic review and network meta-analysis of treatments used for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Roskell et al., 2014 ⁴²	Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Sanna et al., 2017 ¹⁵⁶	Methylphenidate long-term effects on psychiatric outcomes in a Sardinian ADHD population: Preliminary results from the prospective ADDUCE project	Resumo de evento científico
Schachter et al., 2001 ¹⁵⁷	How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Siffel et al., 2017 ¹⁵⁸	Cohort study evaluating suicidal behavior associated with ADHD stimulant therapies	Resumo de evento científico
Silva et al., 2005 ¹⁵⁹	Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting	Dose única
Sonuga-Barke et al., 2007 ¹⁶⁰	Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate	Análise <i>post hoc</i>
Sonuga-Barke et al., 2009 ¹⁶¹	Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control	Análise <i>post hoc</i>
Soutullo et al., 2012 ¹⁶²	Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i>
Soutullo et al., 2012 ¹⁶³	Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with ADHD	Texto completo disponível
Storebo et al., 2015 ²¹	Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Storebo et al., 2018 ²²	Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Storebo et al., 2016 ⁴⁸	Evidence on methylphenidate in children and adolescents with ADHD is in fact of 'very low quality'	<i>Perspective</i>
Storebo et al., 2015 ²¹	Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Stuckelman et al., 2017 ¹⁶⁴	Risk of Irritability With Psychostimulant Treatment in Children With ADHD: A Meta-Analysis	Revisão sistemática sem avaliação do risco de viés
Stuhec et al., 2015 ¹⁶⁵	Comparative efficacy of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A metaanalysis with focus on bupropion	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Sun et al., 2019 ¹⁶⁶	Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Swanson et al., 2007 ¹⁶⁷	Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up	Análise <i>post hoc</i>
Ter-Stepanian et al., 2010 ¹⁶⁸	Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders	Avalia resposta ao tratamento de acordo com presença de comorbidades. Embora tenha incluído grupo placebo, não há apresentação de resultados.
Tervo et al., 2002 ¹⁶⁹	Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only	Comparação entre grupos de crianças com TDAH com e sem problemas motores. Embora tenha incluído um grupo controle que recebeu placebo, toda a apresentação dos resultados é feita de acordo com a estratificação por condição clínica
Wigal et al., 2011 ¹⁷⁰	Academic, behavioral, and cognitive effects of OROS® methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Todos os pacientes recebem tratamento durante o período de estudo, exceto nos dias de avaliação

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Wigal et al., 2015 ¹⁷¹	Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study	< 50 participantes por braço
Zhang et al., 2011 ¹⁷²	Effect of methylphenidate on intelligence quotient scores in Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Estudo de antes/ depois

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS UTILIZADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Ferramenta	Características
Sintomatologia	
ADHD – RS – IV	A versão IV escala de classificação de TDAH (do inglês, Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV) Trata-se de uma escala de 18 itens que reflete a sintomatologia de TDAH atual, com base nos critérios do DSM – IV. Esta escala é subdividida em duas escalas: a de hiperatividade/ impulsividade e a de desatenção. Cada item tem pontuação que varia de 0 (sem sintomas) a 3 (sintomas graves) e o escore global máximo é de 54. Considera-se que reduções em relação ao escore global representam melhora dos sintomas de TDAH (Coghill, 2013).
ACTRS	A escala de Conners abreviada (Abbreviated Conners Teacher Rating Scale) é composto de 40 itens na versão para professores, 10 itens compõem o índice de hiperatividade. A pontuação obedece ao mesmo padrão para as respostas, que varia: 0 = nunca, 1 = às vezes, 2 = frequentemente e 3 = sempre; que estimam o quanto a conduta da criança pode ser tida como hiperativa. A soma total das respostas para os dez itens pode variar de 0 a 30; quando a criança alcançava pontuação bruta de 22 ou mais provavelmente tratava-se de criança hiperativa.
CGI	A Escala de Impressão Clínica Global de Melhoria (do inglês, <i>Clinical Global Impression – Improvement</i>) é uma escala de 7 pontos que mede a melhora clínica e funcional que varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior). Sua interpretação é feita com base na avaliação de linha de base, por meio da escala Escala de Impressão Clínica Global de Gravidade – CGI – S (do inglês, <i>Clinical Global Impression – Severity</i>), que avalia a gravidade dos sintomas. Esta escala também varia de 1 (normal, sem qualquer indicio de doença) a 7 (entre os mais doentes) (Coghill et al., 2013).
CADS	A escala CADS é aplicada por pais e professores e permite avaliar a sintomatologia apresentada pela criança. Trata-se de um checklist de 18 itens extraídos dos critérios diagnósticos do DSM-IV. Durante a semana, o comportamento das crianças é avaliado pelo professor (do inglês, <i>Conners’ ADHD/DSM-IV Scale for teachers – CADS – T</i>) ao longo do dia, enquanto aos finais de semana, os pais aplicam a subescala específica para os pais (do inglês, <i>Conners’ ADHD/DSM-IV Scale for parents – CADS – P</i>). O escore total de cada subescala varia de 0 a 54, sendo que quanto maior o escore, maior o grau de sintomas de TDAH (Biederman et al., 2003).
CPRS-R	A escala de Conners para Pais Revisada (do inglês, <i>Conners’ Parent Rating Scale – Revised: Short Form – CPRS-R</i>) é um instrumento aplicado pelos pais para avaliar sintomas comportamentais de TDAH. É composta por 27 questões agrupadas em quatro sub escalas: oposicional, problemas cognitivos, hiperatividade, e índice de TDAH (Biederman et al., 2007).
NCBRF-TIQ	O Formulário de classificação de comportamento infantil (<i>Nisonger Child Behavior Rating Form</i>) é um instrumento desenvolvido para avaliar o comportamento de crianças com deficiência intelectual ou de desenvolvimento e com transtorno do espectro do autismo. A avaliação contém 76 itens, 10 itens positivos / sociais e 66 itens de comportamento problemático). O NCBRF é composto de três seções: I, onde os avaliadores podem identificar circunstâncias incomuns que podem ter afetado o comportamento dos jovens; II, onde os comportamentos positivos são classificados; e III, uma lista de comportamentos problemáticos.
PGA	A escala de Avaliação Global para Pais - PGA (do inglês, <i>Parent Global Assessment</i>) é uma variação da escala CGI, criada para capturar a impressão dos pais quanto à gravidade da doença e melhora. Seus escores variam de 1 a 7, sendo 1 = melhora evidente, 4 = sem alterações em relação à linha de base e 7 = piora evidente (Findling et al., 2008)
SNAP-IV	A escala Swanson, Nolan and Pelham – Fourth edition (SNAP-IV) consiste numa ferramenta de auxílio diagnóstico que pode ser aplicada por pais e professores na avaliação da sintomatologia de TDAH em atividades habituais. É composto por 18 itens de TDAH e 8 itens de Transtorno Opositor Desafiador (TOD). Cada item é pontuado quanto à gravidade do sintoma, em quatro níveis (0 a 3, no qual 0 = nem um pouco; 3 = demais) (Steele et al., 2006).
SKAMP	A escala SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham) avalia variáveis relacionadas à atenção e ao comportamento, preenchido por professores após o dia escolar, considerando-se atividades de cópia de texto, matemática e jogos de perguntas e respostas. Esta escala tem 10 itens que são pontuados de 0 a 3, em termos de prejuízos em sala de aula (0: sem qualquer prejuízo; 1: um pouco de prejuízo; 2: prejuízo considerável; 3: grande prejuízo).

Ferramenta	Características
STESS	A escala STESS (<i>Subject's Treatment Emergent Symptoms Scale</i>) foi desenvolvido inicialmente para avaliadores adultos e consiste em perguntas sobre a ocorrência e gravidade de uma ampla gama de possíveis queixas físicas e comportamentais e sintomas emergentes associados à farmacoterapia. Uma versão infantil foi criada usando os mesmos itens, mas foi reformulada para perguntar às crianças (1) se elas experimentaram um problema específico nos últimos três dias e (2) se sim, o grau de gravidade usando a resposta de 4 pontos da versão original no formato ("nada", "apenas um pouco", "muito").
Performance acadêmica	
PERMP	A escala PERMP (do inglês, <i>Permanent Product Measure of Performance – PERMP</i>) um instrumento desenvolvido para avaliar a produtividade acadêmica em simulações de atividades em salas de aula. Consiste em um teste de matemática de 10 minutos adequado por idade, que considera o número de tarefas trabalhadas, e o número de problemas resolvidos corretamente (Murray et al., 2011).
Qualidade de vida	
YQOL	(Youth Quality of Life – Research Version (YQOL – R): Trata-se de uma escala de percepção de qualidade de vida respondida pelos próprios adolescentes. É composta por 56 itens, divididos em 41 itens de percepção ("Avaliando sua vida"), divididos em quatro domínios (senso próprio, relações sociais, ambiente e qualidade de vida geral); e 15 itens contextuais, de descrição da vida ("Descrevendo sua vida"). Adicionalmente, consta uma questão exploratória: "Comparado a outras pessoas da minha idade, eu sinto que a minha vida é..."). O preenchimento desta escala gera um escore bruto, transformado para uma escala que varia de 0 a 100, em que maiores valores indicam melhor qualidade de vida (Findling et al., 2011).

MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (Autor/Ano)	Desenho/ Local de estudo	Objetivos	Faixa etária participantes	Intervenção	Comparador	Dose ótima média (DP)	Tempo de intervenção	Tempo de seguimento médio (DP)
MPH vs. PLA								
Biederman et al., 2003⁵⁰	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a eficácia e segurança de formulação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS™), comparado ao placebo, em crianças com TDAH em um cenário naturalístico.	6 – 14 anos	Metilfenidato de liberação prolongada (Sistema SODAS®)	Placebo	A maioria dos participantes recebeu entre 30 e 40 mg	2 semanas	13 semanas (sem informação de média e DP por grupo); considerado período total para as fases pré e pós-randomização.
Findling et al., 2006⁵¹	ECR paralelo e multicêntrico/ EUA, Canadá e Austrália	Comparar a eficácia de uma formulação de MPH de liberação prolongada comparado ao MPH de liberação imediata administrada 2x ao dia em crianças com TDAH em ambiente comunitário e comparara a segurança e tolerabilidade das duas apresentações de MPH e placebo	6 – 12 anos	Metilfenidato de liberação imediata (2x/ dia)	Placebo	A maioria das crianças recebeu entre 20 (44,7%) e 40 mg (45,6%)	3 semanas	NR
Findling et al., 2008⁵²	ECR paralelo e multicêntrico/ NR	Avaliar a eficácia e segurança de apresentação de MPH transdérmico comparado ao MPH ER OROS™ e placebo.	6 – 12 anos	MPH de liberação prolongada (sistema OROS®)	Placebo	MPH 18 mg: 4,4% MPH 27 mg: 19,1% MPH 36 mg: 32,4% MPH 54 mg: 44,1%	7 semanas	NR
Rappport et al., 1994⁵³	ECR (crossover)/EUA	Avaliar a magnitude e o significado clínico dos efeitos do metilfenidato (MPH) no comportamento e desempenho acadêmico de 76 crianças com TDAH	6-11 anos	Metilfenidato de liberação imediata em diferentes doses: 5 mg (0,10 a 0,26 mg / kg), 10 mg (0,20 a 0,52 mg / kg), 15 mg (0,30 a 0,79 mg / kg) 20 mg (0,40 a 1,1 mg / kg).	Placebo	NR	7 dias de placebo e 6 dias consecutivos com cada dose (24 dias)	6 semanas
Rappport et al., 2008⁵⁴	ECR (crossover) com duas intervenções/ EUA	Examinar os efeitos inesperados relacionados ao metilfenidato (MPH)	6-11 anos	Metilfenidato de liberação imediata (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg)	Placebo	NR	7 dias de placebo e 6 dias consecutivos com cada dose (24 dias)	6 semanas
Schulz et al., 2010⁶¹	ECR (crossover) multicêntrico e com 3 intervenções/ Alemanha	O objetivo principal deste estudo foi demonstrar a eficácia de MPH SODAS® 20mg, mostrando superioridade ao placebo. Os objetivos secundários incluíam segurança / tolerabilidade e outros parâmetros de eficácia.	6-14 anos	MPH ER (SODAS® e Medikinet®) 20 mg uma vez ao dia	Placebo	NR	Fase de pré-randomização e 3 períodos de tratamento de 7 dias cada.	Os escores do SKAMP foram classificados 1,5, 3,0, 4,5, 6,0 e 7,5 horas após a ingestão do medicamento (no sétimo dia de cada intervenção).
Simonoff et al., 2013⁵⁶	ECR	Avaliar a eficácia e a segurança do medicamento estimulante ao longo de 16 semanas	7-15 anos	MPH IR. (0,5, 1,0 e 1,5 20 mg/kg)	Placebo	0,5 mg/kg: 13,1% 1,0 mg/kg: 23,0% 1,5 mg/kg: 45,9% Nenhuma: 18,0% (pacientes cuja designação de dose ótima foi nenhum e que não fizeram uso regular de MPH)	16 semanas	16 semanas

Tucha et al., 2006 ⁵⁷	Em um estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	O objetivo do presente estudo foi monitorar o efeito do MPH em várias medidas de atenção em crianças com TDAH	7-14 anos	Metilfenidato 19 mg (10-50 mg)	Placebo	NR	NR	NR
Wilens et al., 2006 ⁵⁸	ECR paralelo multicêntrico/EUA	Relatar os resultados de um estudo controlado multicêntrico entre adolescentes com TDAH, avaliando a eficácia e tolerabilidade do MPH ER OROS.	13-18 anos	MPH ER OROS (18, 36, 54, ou 72 mg)	Placebo	18 mg: 7,4% 36 mg: 28% 54 mg: 28% 72 mg: 37%	2 semanas	8 semanas
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	ECR	Determinar a segurança e eficácia do MPH ER OROS	6 -12 anos	MPH ER OROS	Placebo	Todos os pacientes começaram a adotar uma OROS MPH de 18 mg por dia e este foi aumentado para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo foi de 29,5 mg por dia (0,9 0,4 mg / kg / d) para MPH IR e 34,3 mg por dia (1,1 0,5 mg / kg / d) para OROS MPH.	Apenas reportado como fim do tratamento	28 dias
MPH IR vs. MPH ER								
Pelham et al., 2001 ⁶⁶	ECR crossover unicêntrico/ EUA	Avaliar a evolução temporal, a eficácia, efetividade e segurança do MPH ER OROS®	6 – 12 anos	MPH ER OROS®	MPH IR 3x/ dia Placebo	NR	1 semana	4 semanas
Steele et al., 2007 ⁶¹	ECR paralelo multicêntrico/Canadá	Avaliar a eficácia e tolerabilidade MPH ER OROS® em relação aos cuidados usuais com MPH IR em crianças com TDAH	6 -12 anos	MPH ER OROS	Cuidado usual + MPH IR	MPH OROS®: 37,8 (11,9) mg MPH IR: 33,3 (13,2) mg	8 semanas	4 semanas, 8 semanas e <i>endpoint</i>
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	ECR	Determinar a segurança e eficácia do MPH ER OROS	6 -12 anos	MPH ER OROS	Placebo MPH IR	Todos os pacientes começaram a adotar uma MPH ER OROS de 18 mg por dia e este foi aumentado para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo locais foi de 29,5 mg por dia (0,9 0,4 mg / kg / d) para MPH IR e 34,3 mg por dia (1,1 0,5 mg / kg / d) para MPH ER OROS	Apenas reportado como fim do tratamento	28 dias
LDX vs. PLA								
Biederman et al., 2007 ⁶²	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de LDX em dose única diária em crianças em idade escolar com TDAH tratadas na comunidade e comparar a duração de ação da LDX ao placebo.	6 – 12 anos	Lisdexanfetamina	Placebo	LDX 30 mg: n=71; LDX 50 mg: n=74; LDX 70 mg: n=73	4 semanas	6 semanas

Findling et al., 2011 ⁴⁰	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a segurança e a eficácia da lisdexanfetamina comparada ao placebo em adolescentes com sintomas moderados de TDAH	13 – 17 anos	Lisdexanfetamina	Placebo	LDX 30 mg: n=78; LDX 50 mg: n=77; LDX 70 mg: n=78	4 semanas	NR
Coghill et al., 2013 ⁶³	ECR paralelo multicêntrico/ Europa	Avaliar eficácia e segurança de lisdexanfetamina comparada ao MPH ER OROS em crianças e adolescentes com TDAH no mínimo moderada	6 – 17 anos	Lisdexanfetamina	MPH ER OROS Placebo	LDX: 53,8 (15,6) mg/ dia MPH: 45,4 (12,7) mg/ dia	7 semanas	8 semanas (sem informação de média e DP por grupo)
Wigal et al., 2009 ⁶⁴	ECR (crossover)	Avaliar a eficácia e a duração da eficácia da LDX comparada a placebo	6-12 anos	Lisdexanfetamina (30, 50, 70 mg/dia)	Placebo	30 mg: 39,3% 50 mg: 42,7% 70 mg: 18,0%	Fase cruzada de 2 vias (1 semana cada)	30 dias
LDX vs. MPH								
Newcorn et al., 2017 ⁶⁵	2 ECR paralelos e multicêntricos (fase IV)	Avaliar a eficácia e segurança da lisdexanfetamina vs. MPH ER OROS [®] no tratamento de TDAH	13 – 17 anos	Lisdexanfetamina	MPH ER OROS Placebo	Dose flexível: LDX: 50,15 (12,50) mg/ dia MPH: 44,47 (12,75) mg/dia Eventos de segurança – dose flexível LDX 30 mg: 7,1% LDX 50mg: 25,5% LDX 70 mg: 51,1% MPH 36 mg: 16,8% MPH 54 mg: 20,7% MPH 72 mg: 41,3% No estudo de dose forçada, todos os pacientes tiveram incrementos até chegar à dose máxima (LDX 70 mg e MPH OROS [®] 72mg)	8 semanas	13 semanas

MATERIAL SUPLEMENTAR 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
MPH vs. PLA									
Biederman et al., 2003 ⁵⁰	Pacientes com TDAH (136) MPH: n=65 PLA: n=71	MPH: 9,5 (1,75) PLA: 9,5 (1,95)	76,5% MPH: 80,0% PLA: 73,2%	Alterações comportamentais foram as mais frequentes MPH: 24,6% PLA: 25,4%	37,9% utilizaram MPH (outros medicamentos não informados)	Combinada MPH: 64,6% PLA: 84,5%	NR	CADS – T <u>geral:</u> MPH: 27,2 (15,45) PLA: 28,3 (15,83) <u>desatenção:</u> MPH: 14,9 (8,38) PLA: 14,9 (7,94) <u>hiperatividade/ impulsividade:</u> MPH: 12,3 (8,06) PLA: 13,4 (8,83)	NR
Findling et al., 2006 ⁵¹	Pacientes com TDAH em tratamento estável com MPH nas últimas 3 semanas (327) MPH IR: n=133 PLA: n=46	MPH: 9,5 (1,75) PLA: 9,5 (1,95)	MPH: 78,9% PLA: 76,1%	NR	100% em uso de MPH (dose estável nas últimas 3 semanas)	Combinada MPH: 70,7% PLA: 69,6%	CGI leve ou moderada MPH: 52,5% PLA: 53,9%	Iowa Conners' e Snap-IV: MPH: 3,0 (3,71) PLA: 1,8 (2,63)	NR
Findling et al., 2008 ⁵²	Pacientes com TDAH sem outras comorbidades associadas (exceto ODD), virgens de tratamento ou que tenham reposta a estimulantes conhecida. (282) MPH OROS: n=89 PLA: n=85	8,8 (1,94) MPH: 8,8 (1,94) PLA: 8,5 (1,81)	MPH: 66% PLA: 73,9%	NR	MPH: 13% PLA: 12%	Combinada MPH: 86,2% PLA: 70,5%	NR	ADHD-RS-IV: MPH: 43,8 PLA: 41,9	NR
Rapport et al., 1994 ⁵³	Pacientes com TDAH (76)	8.51 anos	86.8%	Mania	NR	NR	NR	NR	102.17 (10.87)
Rapport et al., 2008 ⁵⁴	Pacientes com TDAH (65)	8.56 anos (1,25)	89.2%	NR	8 crianças já haviam experimentado terapia estimulante	NR	NR	Sintomas comportamentais e físicos- classificação das crianças Menos comer 0,23 (20%)	102,8 (10,0)

Estudo (Autor/Año)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
					nos últimos quatro anos. Nenhuma utilizou psicoestimulante imediatamente antes do início do presente estudo			<p>Mais bebidas 1,22 (53,1%) Boca seca 0.59 (35,9%) Mais movimentos intestinais 0.09 (6,3%) Menos movimentos intestinais 0.36 (21,9%) Movimentos intestinais mais difíceis 0.05 (4,9%)</p> <p>Queixas comuns a todas as crianças Dores estomacais 0.46 (33,8%) . Cãibras 0.31 (20%) Dores de cabeça 0.50 (23,4%) Tontura 0.23 (13,8%) Cansaço / fadiga 0.60 (32,3%) Dores musculares 0.34 (25%)</p>	
Schulz et al., 2010 ⁵⁵	Pacientes com TDAH (147)	10.2 anos (1.8)	80.9%	10 (6.8%) Distúrbios no comportamento social (n= 4) Insônia inicial (n=2) Distúrbio definitivo de oposição (n=2) Disfemia (n=1) Encoprese (n=1)	Nenhum 0 (0%) MPH ER 80 (54%) MPH IR 55 (37%) Outros 12 (8%)	Desatento 54 (37%) Hiperativo-impulsivo 12 (8%) Combinado 81 (55%)	NR	NR	NR
Simonoff et al., 2013 ⁵⁶	Pacientes com TDAH (122) PLA: 36 (59) MPH:37 (61)	PLA: 11.5 MPH: 10.8	70% PLA: 66% MPH: 74%	NR	NR	NR	NR	<p>Índice Conners de TDAH para pais (M, DP) PLA: 27.8 (5.1) MPH: 27.4 (6.6) Índice Conners de TDAH (M, DP) PLA: 19,7 (9,7) MPH: 21,5 (9,3) Escala Conners de hiperatividade dos pais (M, SD) PLA: 12,1 (3,7) MPH: 12,0 (4,0) Escala Conners de hiperatividade de professor (M, DP) PLA: 9,6 (5,8) MPH: 10,1 (6,0) Subescala de hiperatividade ABC (M, DP) PLA: 32,6 (9,7) MPH: 30,8 (8,7) Subescala de hiperatividade do professor ABC (M, DP) PLA: 20,5 (13,7) MPH: 21,9 (13,0) Índice de estresse parental (M, DP) PLA: 104,1 (20,1) MPH: 107,8 (23,8)</p>	PLA: 53 (10.5) MPH: 54 (9.6)
Tucha et al., 2006 ⁵⁷	Pacientes com TDAH (58)	10.81 anos (EP=0.30 anos)	84.5%	Os participantes não apresentavam comorbidades psiquiátricas	NR	NR	NR	<p>Prontidão tônica [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 295.57 (±8.20) PLA: 302.84 (±8.06) Atenção fásica [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 273.30 (±5.95) PLA: 281.00 (±7.43) Vigilância [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 273.30 (±5.95) PLA:</p>	98.09

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
								281.00 (±7.43) Atenção focalizada [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 535.72 (±16.62) PLA: 549.69 (±17.95) Integração de informações sensoriais [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 515.80 (±14.60) PLA: 537.27 (±16.25) Flexibilidade [média (DP)] Tempo de reação (em ms)- MPH: 1,076.40 (±45.33) PLA: 1,073.99 (±42.94)	
Wilens et al., 2006 ⁵⁸	Pacientes com TDAH (136) MPH: n=87 PLA: n=90	14.6 anos	MPH:= 64 (73.6) PLA: 78 (86.7)	NR	NR	NR	NR	ADHD RS score média (DP) Investigador MPH= 31.55 ± 9.42 PLA= 30.99 ± 9.64 Pais MPH= 30.65 ± 9.81 PLA= 30.99 ± 11.55 Índice de conflitos entre pais e filhos MPH= 0.286 ± 0.174 PLA= 0.259 ± 0.182 Escala de auto relato de sintomas para adolescentes Conners-Wells índice de conflito infantil MPH=89.81 ± 41.44 PLA= 94.02 ± 49.20	NR
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	Pacientes com TDAH (282) MPH ER OROS n= 95 MPH IR n= 97 Placebo n=90	9.0 (1.8) MPH ER OROS = 8.8 [1.7], IRMPH= 9.1 [1.9], placebo= 8.9 [1.8]	82.6% OROS MPH= 77.9% IRMPH= 86.6% placebo= 83.3%	Distúrbio de oposição (41,8%) MPH ER OROS =35 (36.8) % MPH IR = 40 (41.2)% placebo= 43 (47.8)% Transtorno de conduta (11,3%), MPH ER OROS =9 (9.5) % MPH IR = 9 (9.3)8% placebo= 14 (15.6)% Transtorno de tiques (5,3%), MPH ER OROS = 6 (6.3)% MPH IR =5 (5.2)% placebo= 4 (4.4)% Transtorno de ansiedade (1,4%)	Nenhum MPH ER OROS =20 (21.1) MPH IR =18 (18.6) Placebo= 19 (21.1) Sem drogas MPH ER OROS = 3 (3.2) IRMPH= 9 (9.3) placebo= 6 (6.7) Sem-MPH MPH ER OROS = 3 (3.2) IRMPH= 8 (8.2) placebo=5 (5.6) MPH MPH ER OROS =69 (72.6) MPH IR = 62 (63.9) placebo= 60 (66.7)	Combinado=73,4% Hiperativo-impulsivo= 7,1%, Desatento= 19,5%	NR	Escala IOWA média (DP)- Professores Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS: 9.74 (4.1) IR MPH: 9.94 (3.7) Placebo: 10.28 (3.8) Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS:4.34 (4.2) IR MPH: 3.83 (4.4) Placebo: 5.44 (4.5) Escala IOWA média (DP)- Pais Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS: 11.08 (2.6) IR MPH: 9.90 (3.2) Placebo: 10.44 (3.0) Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS: 8.15 (4.4) MPH IR: 7.34 (4.0) Placebo: 8.19 (3.8) Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.60 (0.9) MPH IR: 1.62 (0.8)	> 70

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
				MPH ER OROS = 0 MPH IR = 0 placebo= 4 (4.4)% Depressão (0,7%) MPH ER OROS = 0 MPH IR = 1 (1.0)% placebo= 1 (1.0)%				Placebo 1.00 (0.8) Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV MPH ER OROS: 0.89 (0.9) MPH IR: 0.76 (0.8) Placebo: 0.96 (0.8) Eficácia Global MPH ER OROS: 1.42 (0.97) MPH IR: 1.43 (1.01) Placebo: 0.62	
MPH IR vs. MPH ER									
Pelham et al., 2011 ⁶⁶	Crianças com TDAH em uso de MPH (70)	9,1 (1,6)	89%	43% TOD 37% TC	100% MPH	NR	NR	Leitura (WIAT): 104,1 (13,2) Matemática (WIAT): 98,8 (12,9) Soletração (WIAT): 96,3 (12,9) IOWA Conners' Rating – Professores: D/H: 9,68 (3,81) O/D: 4,07 (4,28) IOWA Conners' Rating - Pais D/H: 10,42 (3,02) O/D: 7,28 (4,00) SNAP – Professores: D: 2,04 (0,63) H/I: 1,62 (0,89) O/D: 1,56 (0,68) SNAP – Pais: D: 2,26 (0,40) H/I: 1,96 (0,70) O/D: 1,56 (0,68) DBD – Professores: D: 1,82 (0,79) H/I: 1,47 (0,86) O/D: 0,75 (0,73) DBD – Pais: D: 2,15 (0,46) H/I: 1,47 (0,86) O/D: 0,75 (0,73)	NR
Steele et al., 2007 ⁶¹	Pacientes com TDAH (147) MPH ER OROS: 72 MPH IR: 73	MPH ER OROS = 9.0 (± 2.1) MPH IR = 9.1 (± 1.8)	86.3% MPH ER OROS = 61 (84.7%) MPH IR = 60 (82.2%)	Distúrbio de oposição de oposição MPH ER OROS = 31 (43.1%) MPH IR = 28 (38.4%) transtorno de conduta (0,7%) MPH ER OROS = 1	NR	Combinado (79,3%) OROS-MPH= 57 (79.2%) MPH IR = 58 (79.5%) Hiperativo-impulsivo (2,1%)	NR	Escala SNAP-IV item 26 (itens ADHD + ODD): MPH ER OROS =51.5 (± 13.1) IR-MPH= 51.5 (± 12.4) Escala SNAP-IV item 18 (ADHD items) MPH ER OROS =38.0 (± 9.6) IR-MPH= 38.8 (± 9.6) Escala de Classificação dos Pais da IOWA: MPH ER OROS =20.2 (± 6.1) IR-MPH= 19.9 (± 5.5) Escala de classificação dos pais da IOWA, subescala de	> 70

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
				(1.4%) MPH IR = 0 ansiedade (4,1%) MPH ER OROS= 4 (5.5%) MPH IR = 2 (2.7%)		OROS-MPH= 2 (2.8%) MPH IR = 1 (1.4%) Desatento (18,6%) OROS-MPH= 13 (18%) MPH IR = 14 (19.1%)		desatenção / superatividade OROS-MPH=10.9 (± 3.0) MPH IR = 11.2 (± 2.7) Escala de classificação dos pais- Conners MPH ER OROS =55.8 (± 14.1) MPH IR = 55.5 (± 11.8) Índice de Estresse dos Pais, Formato Curto: MPH ER OROS =117.9 (± 22.2) MPH IR = 116.8 (± 19.4) Escala visual analógica (mm): lição de casa MPH ER OROS =67.0 (± 24.8) MPH IR =67.2 (± 23.6) Escala visual (mm): Interação Social MPH ER OROS =44.6 (± 27.6) MPH IR =42.7 (± 29.9) CGI-I: MPH ER OROS =2.4 (± 1.3) MPH IR =2.7 (± 1.4)	
LDX vs. PLA									
Biederman et al., 2007 ⁶²	Pacientes com TDAH combinada ou impulsiva/ hiperativa com escore de ADHD-RS-IV ≥ 28 (290) LDX 30 mg: n=71; LDX 50 mg: n=74; LDX 70 mg: n=73; PLA: n=72	9,0 (1,8) LDX 30 mg: 9,0 (1,9) LDX 50 mg: 8,9 (1,8) LDX 70 mg: 8,7 (1,8) PLA: 9,4 (1,7)	69,3% LDX 30 mg: 74,6%; LDX 50 mg: 62,2% LDX 70 mg: 71,2% PLA: 69,4%	NR	LDX 30 mg: 40,8% LDX 50 mg: 35,1% LDX 70 mg: 30,1% PLA: 36,1%	Combinada LDX 30 mg: 94,4% LDX 50 mg: 95,9% LDX 70 mg: 97,3% PLA: 95,8%	(De acordo com escore CGI) Leve: LDX 30 mg: 0 LDX 50 mg: 1,4% LDX 70 mg: 0 PLA: 0 Moderado: LDX 30 mg: 36,6% LDX 50 mg: 33,8% LDX 70 mg: 34,2% PLA: 37,5% Grave: LDX 30 mg: 12,7% LDX 50 mg: 12,2% LDX 70 mg: 21,9% PLA: 15,3% Extremo: LDX 30 mg: 0 LDX 50 mg: 4,1% LDX 70 mg: 0 PLA: 1,4%	NR	NR
Findling et al., 2011 ⁴⁰	Adolescentes com sintomas moderados de TDAH (ADHD-RS-IV ≥ 28) (314)	14,6 (1,31)	70,30%	NR	NR	Combinada LDX: 63,9% PLA: 70,1%		ADHD – RS -IV 37,8 (6,88) LDX 30 mg: 38,3 (6,71)	LDX: 79,5 (12,24) LDX 30 mg: 79,0 (10,03)

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
	LDX: n=235; PLA: n=79							LDX 50 mg: 37,3 (6,33) LDX 70 mg: 37,0 (7,30) PLA: 38,5 (7,11) CGI LDX 30 mg: 4,5 (0,55) LDX 50 mg: 4,5 (0,62) LDX 70 mg: 4,5 (0,60) PLA: 4,5 (0,62)	LDX 50 mg: 80,5 (10,63) LDX 70 mg: 78,8 (15,38) PLA: 79,2 (11,08)
Coghill et al., 2013 ⁶³	Pacientes com TDAH pelo menos moderada (336) LDX: n=113; PLA: n=111, MPH: n=112	10,9 (2,8) LDX: 10,9 (2,9) PLA: 11,0 (2,8) MPH: 10,9 (2,6)	LDX: 78,4% PLA: 82,7% MPH: 81,1%	LDX: 17,1% PLA: 18,2% MPH: 26,1%	Sim	Combinada LDX: 77,5% PLA: 79,1% MPH: 86,4%	NR	ADHD-RS-IV LDX: 41,0 (7,3) PLA: 41,2 (7,2) MPH: 40,4 (6,8) CGI LDX: 5,0 (0,8) PLA: 4,9 (0,8) MPH: 5,0 (0,8)	NR
Wigal et al., 2009 ⁴⁹	Pacientes com TDAH (117)	10.1 (1.5) 30 mg/dia= 9.8 (1.5) 50mg/dia= 10.2 (1.3) 70 mg/dia= 10.4 (1.9)	98 (76) 30 mg/dia= 44 (75.9) 50mg/dia= 37 (74.0) 70 mg/dia= 17 (81.0)	Pacientes com comorbidades foram excluídos	Otimização da dose durante 4 semanas (30, 50, 70 mg/dia)	NR	NR	Escore total do TDAH-RS-IV- média (DP) 30 mg/d= 40,5 (6,7) 50 mg/d= 43,4 (7,5) 70 mg/d=45,7 (5,7) SKAMP-Total- LS média (SE) Pré-dose LDX= 1.68 (0.07) PLA= 1.22 (0.07)	>80
LDX vs. MPH									
Newcorn et al., 2017 ⁶⁵	Dose flexível Pacientes com TDAH no mínimo moderada (ADHD-RS-IV ≥ 28) (n=464) LDX: n=186; MPH: n=185; PLA: n=93	LDX: 14,7 (1,38) MPH: 14,7 (1,32) PLA: 14,8 (1,43)	LDX: 66,3% MPH: 66,3% PLA: 67%	NR	NR	Combinado: LDX: 50,0% MPH: 64,1% PLA: 54,9% Predomínio de desatenção: LDX: 49,5% MPH: 33,7% PLA: 45,1%	Levemente doente: LDX: 0,5% MPH: 0 PLA: 0 Moderadamente doente: LDX: 60,9% MPH: 56,0% PLA: 52,7% Notavelmente doente: LDX: 37,5% MPH: 40,8% PLA: 39,6% Gravemente doente: LDX: 1,1%	ADHD-RS-IV: LDX: 36,6 (6,34) MPH: 37,8 (6,06) PLA: 38,3 (6,89)	NR

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
							MPH: 3,3% PLA: 7,7%		
Newcorn et al., 2017⁶⁵	Dose forçada Pacientes com TDAH no mínimo moderada (ADHD-RS-IV \geq 28) (n=549) LDX: n=219; MPH: n=220; PLA: n=110	LDX: 14,6 (1,38) MPH: 14,7 (1,42) PLA: 14,7 (1,37)	LDX: 61,9% MPH: 68,5% PLA: 69,1%	NR	NR	Combinado: LDX: 67,0% MPH: 65,8% PLA: 61,8% Predomínio de desatenção: LDX: 32,1% MPH: 32,4% PLA: 36,4%	Doença Borderline: LDX: 0 MPH: 0 PLA: 0,9 Levemente doente: LDX: 1,8% MPH: 1,8% PLA: 0,5% Moderadamente doente: LDX: 42,7% MPH: 52,5% PLA: 54,5% Notavelmente doente: LDX: 48,6% MPH: 41,1% PLA: 37,3% Gravemente doente: LDX: 6,9% MPH: 5,9% PLA: 5,5%	ADHD-RS-IV: LDX: 37,2 (6,46) MPH: 36,9 (6,42) PLA: 38,3 (6,89)	NR

MATERIAL SUPLEMENTAR 5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
MPH vs. PLA				
Biederman et al., 2003 ⁵⁰	<p>CADS-T [média (DP)] MPH: 16,3 (12,12) PLA: 31,3 (15,37) <u>Mudança na linha de base:</u> MPH: -10,7 (15,86) PLA: 2,8 (10,59) MPH vs. PLA: <0,0001 <u>Tamanho do efeito:</u> MPH: 0,90</p> <p>CADS-P <u>Mudança média na linha de base:</u> MPH: -6,3 PLA: 0,5 MPH vs. PLA: p<0,0043</p> <p>CGI-I (pacientes que apresentaram melhora): MPH (n=63): 69,8% PLA (n=71): 40% MPH vs. PLA: p=0,0009</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2006 ⁵¹	<p>lowa Conners' – desatenção: Professores: Grupo placebo apresentou aumento nos escores da escala, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05). Pais: Grupo placebo apresentou escores estáveis, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).</p> <p>lowa Conners' – hiperatividade: Professores: Grupo placebo apresentou aumento nos escores da escala, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05). Pais: Grupo placebo apresentou aumento discreto nos escores, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).</p> <p>CGI (bastante melhor ou muito melhor): MPH (n=120): 31,7%; PLA (n=39): 13,2%, p<0,001</p> <p>CGI (melhoria) MPH (n=120): 58,4%; PLA (n=39): 18,5%, p<0,001</p> <p>PGA (moderadamente melhor ou muito melhor): MPH: 40,3%; PLA: 10,3%</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2008	<p>ADHD-RS-IV [MMQ (IC 95%)]: MPH: -21,6 PLA: -10,3 MPH vs. PLA: -13,3 (-15,6 a -7,1), p<0,0001</p> <p>CTRS-R Endpoint [média (DP)]:</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH: 13,8 (14,4) PLA: 31,6 (20,1) Diferença [MMQ (EP)]: MPH: -17,5 (1,75) PLA: -5,1 (1,78) MPH vs. PLA [Diferença (IC 95%)]: -12,4 (17,3 a -8,5), p<0,0001</p> <p>CPRS-R Endpoint manhã [média (DP)]: MPH: 28,4 (21,1) PLA: 37,0 (24,4) Diferença manhã [MMQ (EP)]: MPH: -23,5 (2,1) PLA: -14,2 (2,3) MPH vs. PLA manhã [Diferença (IC 95%)]: -9,2 (-15,4 a -3,1), p<0,0032</p> <p>Endpoint tarde [média (DP)]: MPH: 29,1 (20,8) PLA: 37,7 (23,5) Diferença tarde [MMQ (EP)]: MPH: -22,0 (2,3) PLA: -15,0 (2,3) MPH vs. PLA [Diferença (IC 95%)]: -7,0 (-13,3 a -0,3), p<0,0288</p> <p>CGI-I (melhoria) MPH (n=89): 66,3% PLA (n=85): 23,5% MPH vs. PLA: p<0,0001</p> <p>PGA (melhoria) MPH: 60,7% PLA: 24,7% MPH vs. PLA: p<0,0001</p>			
<p>Rapport et al., 1994⁵³</p>	<p>1 Taxas de normalização</p> <p>Atenção</p> <p>5mg= 25% 10mg= 35% 15mg= 45%</p> <p>20mg= 50%</p> <p>Atenção</p> <p>5mg= 0% 10mg= 5% 15mg= 2%</p> <p>20mg= 7%</p> <p>Atenção</p> <p>5mg= 5% 10mg=0%</p> <p>2. Taxas de melhora</p> <p>PLA= 10%</p> <p>PLA= 3%</p> <p>3. Taxa de deterioração</p> <p>PLA= 25%</p>	<p>NR</p>	<p>1. Taxa de normalização</p> <p><i>Eficiência acadêmica</i></p> <p>PLA: 0% 5mg= 15% 10mg= 30% 15mg= 32% 20mg= 30%</p> <p><i>Escala de classificação de professores</i></p> <p>PLA=12% 5mg= 30% 10mg= 50% 15mg= 55% 20mg= 60%</p> <p>2. Taxas de melhora</p> <p><i>Eficiência acadêmica</i></p>	<p>NR</p>

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	15mg= 1% 20mg=0%		PLA: 1% 5mg= 0% 10mg= 2% 15mg= 0% 20mg= 5% <i>Escala de classificação de professores</i> PLA=19% 5mg= 32% 10mg= 25% 15mg= 25% 20mg= 20% 3. Taxas de deterioração <i>Eficiência acadêmica</i> PLA= 32% 5mg= 10% 10mg=0% 15mg= 1% 20mg=0% <i>Escala de classificação de professores</i> PLA= 32% 5mg= 12% 10mg= 10% 15mg= 5% 20mg= 10%	
Rapport et al., 2008⁵⁴	Queixas físicas e comportamentais reportadas pelos pacientes Dificuldade para ficar parado: PLA: 6,6%; 5mg: 8,2%; 10mg: 9,5%; 15mg: 7,8%; 20 mg: 3,2% Dificuldade para dormir: PLA: 12,9%; 5mg: 14,1%; 10mg: 14,1%; 15mg: 14,1%; 20 mg: 9,7% Sono reduzido: PLA: 9,7%; 5mg: 12,5%; 10mg: 10,9%; 15mg: 4,7%; 20 mg: 6,7% Choro: PLA: 6,5%; 5mg: 1,5%; 10mg: 3,2%; 15mg: 3,1%; 20 mg: 0% Dificuldade de atenção: PLA: 11,5%; 5mg: 4,8%; 10mg: 6,3%; 15mg: 6,3%; 20 mg: 1,7% Mais falante: PLA: 15%; 5mg: 18%; 10mg: 17,5%; 15mg: 12,7%; 20 mg: 13,1% Dificuldade em esportes: PLA: 3,3%; 5mg: 1,6%; 10mg: 1,6%; 15mg: 1,6%; 20 mg: 1,6% Dificuldade na relação com os pais: PLA: 11,1%; 5mg: 6,2%; 10mg: 6,3%; 15mg: 3,1%; 20 mg: 3,3% Dificuldade no relacionamento com pares: PLA: 12,7%; 5mg: 8,1%; 10mg: 6,3%; 15mg: 8,2%; 20 mg: 6,5% Raiva: PLA: 6,5%; 5mg: 3,1%; 10mg: 6,3%; 15mg: 11,1%; 20 mg: 4,8%	NR	NR	NR
Schulz et al., 2010⁵⁵	SKAMP 1.5 h MPH= 0.90 Placebo=1.33 p <0.0001 3.0 h MPH = 0.76 Placebo= 1.45 p <0.0001 4.5h MPH= 0.95 Placebo= 1.62 p <0.0001 6.0h MPH= 1.05 Placebo=1.50 p <0.0001 7.5h MPH=1.11 Placebo= 1.56 p <0.0001 Média 1.5 a 4.5h MPH= 0.86 Placebo=1.49 p<0.0001	NCBRF-TIQ: Subescala social positiva Rastreio [média (DP)] MPH= 18,2 (4,9) PLA= 18,2 (4,9) NCBRF-TIQ: composto total (população ITT) MPH= 44.5 (23.1)PLA= 44.5 (23.1)	Testes de matemática (tentativas) 1,5h Placebo= 110,1 MPH= 134,0 p<0,0001 3,0h Placebo= 106,2 MPH= 140,7 p<0,0001 4,5h Placebo=99,1 MPH=127,3 p<0,0001 Testes de matemática resolvido 1.5h MPH= 128,7 Placebo= 104,9	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
			<p>p<0,0001 3.0h MPH= 135.7 Placebo= 101.6 p<.0001 4.5h MPH=122.2 Placebo= 91.7 p<.0001</p>	
Simonoff et al., 2013 ⁵⁶	<p>Índice Conners de TDAH para pais (M, DP) PLA: 22.4 (1.1) MPH: 19.1 (1.4) *-3.8 (-6.7, -0.9) Índice Conners de TDAH para professores (M, DP) PLA: 18.6 (1.3) MPH: 14.5 (1.2) *-5.1 (-7.9,-2.2) Escala Conners de hiperatividade dos pais (M, SD) PLA: 12,1 (3,7) MPH: 12,0 (4,0) *-1.8 (-3.4, -0.2) Escala Conners de hiperatividade de professor (M, DP) PLA: 9,6 (5,8) MPH: 10,1 (6,0) *-3.2 (-4.9, -1.5) Subescala pai de hiperatividade ABC (M, DP) PLA: 32,6 (9,7) MPH: 30,8 (8,7) *-6.8 (-10.2, -3.5) Subescala de hiperatividade do professor ABC (M, DP) PLA: 20,5 (13,7) MPH: 21,9 (13,0) *-6.7 (10.0, 3.3)</p>	NR	NR	NR
Tucha et al., 2006 ⁵⁷	<p>Prontidão tônica – tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação: 0.14 Variabilidade do tempo de reação; 0.05 Número de erros de omissão- 0.01 Atenção fásica - tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.03 Variabilidade do tempo de reação- 0.09 Número de erros de omissão- 0.17 Vigilância- tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação – 0.01 Variabilidade do tempo de reação- 0.08 Número de erros de omissão- 0.25 Atenção dividida tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.16 Variabilidade do tempo de reação- 0.10 Número de erros de omissão- 0.18 Inibição- tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.02 Variabilidade do tempo de reação- 0.03 Número de erros de omissão- 0.15 Atenção focalizada- tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.05 Variabilidade do tempo de reação- 0.03 Integração de informações sensoriais- tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.07 Variabilidade do tempo de reação- 0.14 Número de erros de omissão- 0.21</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>Flexibilidade- tamanho do efeito para diferenças entre grupos Tempo de reação- 0.00 Variabilidade do tempo de reação – 0.12</p>			
<p>Wilens et al., 2006⁵⁸</p>	<p>ADHD RS score média (DP) Investigador MPH= 16.62 ± 11.03 PLA= 21.40 ± 13.44</p> <p>Pais MPH= 16.65 ± 11.07 PLA= 20.84 ± 13.58</p> <p>Índice de conflitos entre pais e filhos MPH= 0.188 ± 0.145 PLA= 0.247 ± 0.206</p> <p>Escala de auto relato de sintomas para adolescentes Conners-Wells Índice de conflito infantil MPH= 57.57 ± 41.07 PLA= 75.32 ± 52.20</p> <p>Investigador ADHD RS (%) MPH=73.3 PLA= 56.2</p> <p>Avaliação global de efetividade MPH= 51.2 PLA = 32.6</p> <p>Subescala de impressão da melhoria clínica global MPH= 51.8 PLA = 31.0</p> <p>Escala de auto relato de sintomas para adolescentes Conners-Wells Índice de conflito infantil MPH= 62.8 PLA = 41.6</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>
<p>Wolraich et al., 2001⁵⁹</p>	<p>Escala IOWA média (DP)- Professores Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS: 5.98 (3.91); MPH IR: 6.35 (2.81); Placebo: 9.77 (4.02)</p> <p>Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS: 2.74 (3.73); MPH IR: 2.50 (3.70); Placebo: 5.38 (5.13)</p> <p>Escala IOWA média (DP)- Pais Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS:6.29 (3.54); MPH IR: 6.17 (3.19); Placebo: 10.11 (3.92)</p> <p>Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS: 4.91 (3.93) ; MPH IR: 4.98 (3.81); Placebo: 8.60 (4.82)</p> <p>AVALIAÇÃO DOS PROFESSORES Interação entre pares (SD) MPH ER OROS: 0.55 (0.59); MPH IR: 0.48 (0.61); Placebo: 0.96 (0.78)</p> <p>Desatenção SNAP-IV (SD)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH ER OROS: 1.34 (0.84); IR MPH: 1.26 (0.79); Placebo 1.97 (0.79) Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 0.96 (0.79); MPH IR: 0.93 (0.79); Placebo 1.57 (0.89) Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV MPH ER OROS: 0.53 (0.69); MPH IR: 0.44 (0.61); Placebo 0.95 (0.87) Eficácia Global MPH ER OROS: 1.42 (0.97); IR MPH: 1.43 (1.0); Placebo: 0.62 (0.81) AVALIAÇÃO DOS PAIS Desatenção SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.38 (0.68); MPH IR: 1.39 (0.73); Placebo: 2.00 (0.78) Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.11 (0.65); MPH IR: 1.10 (0.69); Placebo 1.83 (0.89) Transtorno Opositivo-desafiador- SNAP-IV MPH ER OROS: 0.91(0.66); IR MPH: 0.95 (0.67); Placebo 1.54 (0.94) Eficácia Global MPH ER OROS: 1.47 (1.07); MPH IR: 1.28 (0.93); Placebo: 0.61 (0.93) INVESTIGADORES Impressão clínica global MPH ER OROS: 4,24 (1,34); MPH IR: 4,19 (1,45); Placebo: 2.48 (1,67) Efeito geral do tratamento Impressão clínica global (% de pacientes melhor / muito melhorados) MPH ER OROS (n=94): 46,7%; MPH IR (n=84): 47,2%; Placebo (n=89): 16,7%</p>			
MPH IR vs. MPH ER				
<p>Pelham et al., 2001⁶⁶</p>	<p>IOWA Conners' Rating – Professores: D/H: MPH IR: 5,0 (3,69); MPR ER: 4,69 (3,31); PLA: 10,34 (4,21) MPH IR vs. PLA: p<0,05; MPH ER vs. PLA: p<0,05 O/D: MPH IR: 1,99 (3,03); MPR ER: 1,81 (2,98); PLA: 5,09 (4,85) MPH IR vs. PLA: p<0,05; MPH ER vs. PLA: p<0,05 Conners Breve: MPH IR: 7,94 (5,83); MPR ER: 7,82 (5,92); PLA: 16,40 (7,74) MPH IR vs. PLA: p<0,05; MPH ER vs. PLA: p<0,05 Interação entre os pares: MPH IR: 4,03 (4,74); MPR ER: 3,41 (4,67); PLA: 4,29 (4,63) MPH IR vs. PLA: p<0,05; MPH ER vs. PLA: p<0,05 IOWA Conners' Rating - Pais D/H: MPH IR: 5,93 (3,09); MPR ER: 4,78 (2,86); PLA: 10,59 (3,28) MPH IR vs. PLA: p<0,05; MPH ER vs. PLA: p<0,05; MPH IR vs. MPH ER: p<0,005 O/D:</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH IR: 5,26 (3,85); MPR ER: 4,82 (4,00); PLA: 8,85 (4,04) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Conners Breve: MPH IR: 11,41 (6,23); MPR ER: 9,49 (6,50); PLA: 19,91 (6,02) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$; MPH IR vs. MPH ER: $p < 0,05$ Frequências de comportamento – medidas diárias Seguir regras MPH IR: 60,2% (22,3); MPR ER: 61,3% (23,2); PLA: 47,5% (25,8) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Ausência de conformidade MPH IR: 2,73 (9,16); MPR ER: 2,14 (5,45); PLA: 5,76 (16,53) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Interrupção MPH IR: 10,5 (17,04); MPR ER: 17,71 (10,58); PLA: 21,60 (39,07) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Reclamação MPH IR: 6,95 (13,37); MPR ER: 6,67 (17,04); PLA: 15,45 (28,29) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Comportamento positivo entre os pares MPH IR: 9,86 (5,43); MPR ER: 9,20 (6,24); PLA: 10,52 (7,99) Problemas de Conduta MPH IR: 1,53 (6,53); MPR ER: 0,60 (2,02); PLA: 3,81 (13,52) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$ Verbalizações negativas MPH IR: 9,29 (31,68); MPR ER: 7,14 (26,03); PLA: 18,27(37,26) MPH IR vs. PLA: $p < 0,05$; MPH ER vs. PLA: $p < 0,05$</p>			
Steele et al., 2007 ⁶¹	<p>Escala SNAP-IV item 26 (itens ADHD + ODD): Semana 4 MPH ER OROS = -24.1 ± 16.8 MPH IR = -18.1 ± 16.5 Semana 8 MPH ER OROS = -26.4 ± 18.3 MPH IR = -17.9 ± 15.3 Final do estudo MPH ER OROS = -25.5 ± 18.7 MPH IR = -17.5 ± 15.2 Escala SNAP-IV item 18 (ADHD items) Semana 4 MPH ER OROS = -18.4 ± 13.1 MPH IR = -14.8 ± 12.3 Semana 8 MPH ER OROS = -20.2 ± 13.7 MPH IR = -14.5 ± 11.4 Final do estudo MPH ER OROS = -19.6 ± 13.9 MPH IR = -14.3 ± 11.6 Escala de Classificação dos Pais da IOWA: Semana 4 MPH ER OROS = -8.6 ± 7.4 MPH IR = -6.3 ± 6.2 Semana 8 MPH ER OROS = -10.3 ± 8.1 MPH IR = -6.1 ± 5.8 Final do estudo MPH ER OROS = -9.4 ± 8.5 MPH IR = -6.0 ± 5.9 Escala de classificação dos pais da IOWA, Subescala de desatenção / superatividade Semana 4 MPH ER OROS = -4.8 ± 4.0 MPH IR = -4.2 ± 3.5 Semana 8 OROS-MPH = -5.9 ± 4.4 MPH IR = -4.0 ± 3.1 Final do estudo MPH ER OROS = -5.4 ± 4.5 MPH IR = -3.9 ± 3.2 Escala de classificação dos pais- Conners Semana 4 MPH ER OROS = -25.7 ± 19.2 MPH IR = -18.8 ± 15.6 Semana 8 MPH ER OROS = -30.0 ± 20.5 MPH IR = -19.2 ± 15.7</p>	<p>Escala Visual (mm): social play Semana 4 MPH ER OROS = -33.1 ± 28. MPH IR = -19.7 ± 33.5 Semana 8 MPH ER OROS = -36.2 ± 31.1 MPH IR = -26.5 ± 27.9 Final do estudo MPH ER OROS = -31.8 ± 29.6 MPH IR = -23.0 ± 33.8</p>	<p>Escala visual analógica (mm): lição de casa Semana 4 MPH ER OROS = 51.5 (± 13.1) MPH IR = 51.5 (± 12.4) Semana 8 MPH ER OROS = 51.5 (± 13.1) MPH IR = 51.5 (± 12.4) Final do estudo MPH ER OROS = 51.5 (± 13.1) MPH IR = 51.5 (± 12.4)</p>	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>Final do estudo MPH ER OROS =-27.5 ± 21.9 MPH IR =-19.2 ± 15.6 Índice de Estresse dos Pais, Formato Curto: Final do estudo MPH ER OROS =+14.0 ± 19.2 MPH IR = +6.1 ± 14.8 CGI-I: Semana 4 MPH ER OROS =2.4 (± 1.3) MPH IR = 2.7 (± 1.4) Semana 8 MPH ER OROS =1.8 (± 1.1) MPH IR = 2.5 (± 1.3) Final do estudo MPH ER OROS =2.0 (± 1.2) MPH IR = 2.6 (± 1.4) CGI (melhorado ou muito melhorado) MPH ER OROS: 57/70; IR-MPH: 45/73</p>			
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	<p>Escala IOWA média (DP)- Professores Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS: 5.98 (3.91); MPH IR: 6.35 (2.81); Placebo: 9.77 (4.02) Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS: 2.74 (3.73); MPH IR: 2.50 (3.70); Placebo: 5.38 (5.13) Escala IOWA média (DP)- Pais Desatenção / Hiperatividade MPH ER OROS:6.29 (3.54); MPH IR: 6.17 (3.19); Placebo: 10.11 (3.92) Oposição / Desafio (SD) MPH ER OROS: 4.91 (3.93) ; MPH IR: 4.98 (3.81); Placebo: 8.60 (4.82) AVALIAÇÃO DOS PROFESSORES Interação entre pares (SD) MPH ER OROS: 0.55 (0.59); MPH IR: 0.48 (0.61); Placebo: 0.96 (0.78) Desatenção SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.34 (0.84); MPH IR: 1.26 (0.79); Placebo 1.97 (0.79) Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 0.96 (0.79); MPH IR: 0.93 (0.79); Placebo 1.57 (0.89) Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV MPH ER OROS: 0.53 (0.69); MPH IR: 0.44 (0.61); Placebo 0.95 (0.87) Eficácia Global MPH ER OROS: 1.42 (0.97); MPH IR: 1.43 (1.0); Placebo: 0.62 (0.81) AVALIAÇÃO DOS PAIS Desatenção SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.38 (0.68); MPH IR: 1.39 (0.73); Placebo: 2.00 (0.78) Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD) MPH ER OROS: 1.11 (0.65); MPH IR: 1.10 (0.69); Placebo 1.83 (0.89) Transtorno Opositivo-desafiador- SNAP-IV MPH ER OROS: 0.91(0.66); MPH IR: 0.95 (0.67); Placebo 1.54 (0.94) Eficácia Global MPH ER OROS: 1.47 (1.07); MPH IR: 1.28 (0.93); Placebo: 0.61 (0.93) INVESTIGADORES Impressão clínica global MPH ER OROS: 4,24 (1,34); MPH IR: 4,19 (1,45); Placebo: 2.48 (1,67) Efeito geral do tratamento Impressão clínica global</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>(% de pacientes muito / muito melhorados) MPH ER OROS (n=94): 46,7%; MPH IR(n=94): 47,2%; Placebo (n=89): 16,7% Tratamento ativo vs. placebo: p<0,001</p>			
LDX vs. PLA				
Biederman et al., 2007 ⁶²	<p>ADHD – RS – IV global [média (EP)] Melhorias para todas as doses de LDX comparada ao placebo LDX 30 mg: ~22,0 (EP – NA) LDX 50mg: ~24,0 (EP – NA) LDX 70 mg: -26,7 (1,54) PLA: -6,2 [1,56] Tamanho do efeito: LDX 30 mg: 1,21 LDX 50 mg: 1,34 LDX 70 mg: 1,60</p> <p>CPRS-R Para os três horários de avaliação, pacientes que receberam MPH tiveram melhora estatisticamente significativa (p<0,01) em relação ao placebo</p> <p>CGI (melhorado ou muito melhorado) LDX (n=213): ≥ 70% PLA (n=72): 18%</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2011 ⁴⁰	<p>ADHD-RS-IV global [MMQ(SE)] Diferença final – baseline: LDX 30 mg: -18,3 (1,25) LDX 50 mg: -21,1 (1,28) LDX 70 mg: -20,7 (1,25) PLA: -12,8 (1,25)</p> <p>CGI-I LDX (n=232) vs. PLA: (n=77) 69,1% vs. 39,5%, respectivamente (p<0,0001) LDX 30 mg: 57,9% LDX 50 mg: 73,6%; LDX 70 mg: 76,0%</p>	NR	BR	LDX: 81,2 (12,53) LDX 30mg: 81,1 (11,09) LDX 50 mg: 81,3 (11,86) LDX 70 mg: 81,3 (14,66) PLA: 81,3 (12,16) p≤0,0056
Coghill et al., 2013 ⁶³	<p>ADHD-RS-IV global [MMQ(SE)] Diferença final – baseline: LDX: -24,3 (1,2) PLA: -5,7 (1,1) MPH: -18,7 (1,1)</p> <p>LDX vs. PLA: -18,6; IC95%: [-21,5 a -15,7], p<0,001 MPH vs. PLA: -13,0; IC95%: [-15,9 a -10,2]; p<0,001</p> <p>Tamanho do efeito (droga ativa vs. Placebo) pelo ADHD-RS-IV: LDX: 1,80 MPH: 1,26 CGI [% (IC95%)] LDX: 78% (70-86) PLA: 14% (8-21)</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	MPH: 61% (51-70) LDX vs. PLA: p<0,001 MPH vs. PLA: p<0,001 Proporção de pacientes que apresentaram melhora ou muita melhora no CGI (IC 95%): LDX (n=104): 78% (70 a 86) PLA (n=106): 14% (8-21) MPH (n=107): 61% (51-70) LDX vs. PLA: p<0,001 MPH vs. PLA: p<0,001			
Wigal et al., 2009 ⁶⁴	Atenção e comportamento- SKAMP-Total score [média (SE)] Predose LDX: 1.68 (0.07) PLA: 1.22 (0.07) 1.5 h LDX: 1.15 (0.08) PLA: 1.62 (0.08) 13 horas LDX: 1.43 (0.08) PLA: 1.85 (0.08) SKAMP-Qualidade do trabalho [média (SE)] Predose LDX: 2.90 (0.08) PLA: 1.72 (0.08) 1.5 h LDX: 1.75 (0.09) PLA: 1.95 (0.09) 13 horas LDX: 2.13 (0.10) [†] PLA: 2.46 (0.10) LDX versus placebo= -0,74 (-0,85, -0,63; P <0,0001)	NR	Produtividade acadêmica- PERMP PERMP- A [média (SE)] Predose LDX= 85.54 (4.88) 1.5 h LDX vs placebo= 16,97 (9,39 a 24,56) 13 horas LDX vs placebo= 28,28 (21,51 a 35,04) PERMP- C [média (SE)] Predose LDX: 81.6 (4.84) PLA: 99.17 (4.84) 1.5 h LDX vs placebo 19,10 (12,25 a 25,94) 13 horas LDX vs placebo 28,14 (21,46 a 34,83)	NR
MPH vs. LDX				
Newcorn et al., 2017 ⁶⁵ (dose flexível)	ADHD-RS-IV [Alteração MMQ (SE)] LDX (n=139): -25,6 (0,82) MPH (n=152): -23,5 (0,80) PLA (n=67): -13,4 (1,19) Comparações [MMQ (IC 95%)]: LDX vs. MPH: -2,1 (-4,3 a 0,2); DF = 414, estatística t = 1,81; p=0,717; Tamanho do efeito = -0,20 LDX vs. PLA: -12,2 (-15,1 a -9,4); DF = 428; estatística t = 8,44, p<0,0001; Tamanho do efeito = -1,16 MPH vs. PLA: -10,1 (-13,0 a 7,3); DF = 427; estatística t = -7,07; p<0,0001, tamanho do efeito = -0,97 CGI -I (melhora): LDX (n=178): 83,1% MPH (n=184): 81% PLA (n=89): 34,8% LDX vs. MPH: DF = 1; estatística CMH = 0,2508; p=0,6165	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	LDX vs. PLA: DF = 1, estatística CMH = 60,0783; p<0,0001 MPH vs. PLA: DF = 1; estatística CHM = 56,6112; p<0,0001			
Newcorn et al., 2017 ⁶⁵ (dose forçada)	<p>ADHD-RS-IV [Alteração MMQ (SE)] LDX (n=175): -25,4 (0,74) MPH (n=181): -22,1 (0,73) PLA (n=93): -17,0 (1,03) Comparações [MMQ (IC 95%)]: LDX vs. MPH: -3,4 (-5,4 a -1,3); DF = 499, estatística t = 3,23; p=0,0013; Tamanho do efeito = -0,33 LDX vs. PLA: -8,5 (-11,0 a -6,0); DF = 491; estatística t = 6,67, p<0,0001; Tamanho do efeito = -0,82 MPH vs. PLA: -5,1 (-7,6 a -2,6); DF = 492; estatística t = -4,04; p<0,0001, tamanho do efeito = -0,50</p> <p>CGI -I (melhora): LDX (n=171): 81,4% MPH (n=216): 71,3% PLA (n=106): 50%</p> <p>LDX vs. MPH: DF = 1; estatística CMH = 5,5157; p=0,0188 LDX vs. PLA: DF = 1, estatística CMH = 32,6389; p<0,0001 MPH vs. PLA: DF = 1; estatística CHM = 13,8434; p=0,0002</p>			

MATERIAL SUPLEMENTAR 6 – RESULTADOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		MPH vs. PLA		
Biederman et al., 2003 ⁵⁰	MPH (n=65): 24,6% PLA (n=71): 23,9% Eventos adversos relacionados ao medicamento: MPH: 9,2% PLA: 4,2%	Anorexia MPH: 3,1% PLA: 0 Insônia MPH: 3,1% PLA: 0 Dor de garganta: MPH: 0 PLA: 4,2% Cefaleia: MPH: 1,5% PLA: 2,8% Vômitos: MPH: 0 PLA: 2,8%	NR	Pré randomização (27/161): Efeitos terapêuticos insatisfatórios (7/27); Retirada de consentimento (7/27); Eventos adversos (4/27); Problemas administrativos (4/27); Perda de seguimento (3/37); Violação de protocolo (2/27) Pós randomização (7/137): Eventos adversos (3/7); Efeitos terapêuticos insatisfatórios (2/7); Retirada de consentimento (1/7); Problemas administrativos (1/7)
Findling et al., 2006 ⁵¹	MPH (n=133): 53,4% PLA (n=46): 82,6%	Cefaleia: MPH: 13,5%; PLA: 4,3% (p=0,059)	NR	Exacerbação da doença: MPH: 9,5%; PLA: 33%

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
	Relacionados ao MPH: 35,3%	<p>Anorexia: MPH: 3,0%; PLA: 0 (p=0,131)</p> <p>Dor em andar superior de abdome: MPH: 6,8%; PLA: 6,5% (p=0,951)</p> <p>TDAH: MPH: 4,5%; PLA: 34,8% (p<0,001)</p> <p>Nasofaringite: MPH: 1,5%; PLA: 6,5% (p=0,098)</p> <p>Insônia: MPH: 3,8%; PLA: 0 (p=0,497)</p> <p>Dor abdominal não especificada: MPH: 4,5%; PLA: 0 (p=0,416)</p> <p>Redução de apetite não especificada: MPH: 2,3%; PLA: 0 (p=0,564)</p> <p>Faringite: MPH: 3,0%; PLA: 0 (p=0,784)</p> <p>Comportamento anormal: MPH: 2,3%; PLA: 4,3% (p=0,730)</p> <p>Febre: MPH: 0,8%; PLA: 6,5% (p=0,077)</p> <p>Infrecção de VAS não especificada: MPH: 4,5%; PLA: 2,2% (p=0,562)</p> <p>Vômitos não especificados: MPH: 3,0%; PLA: 4,3% (p=0,657)</p> <p>Irritabilidade: MPH: 3,8%; PLA: 2,2% (p=0,499)</p> <p>Tosse MPH: 3,0%; PLA: 4,3% (p=0,323)</p> <p>Aumento de apetite, rash e infecções virais não especificadas e tics: MPH: 0; PLA: 4,3% (p=0,021)</p>		<p>Eventos adversos MPH: 9,5%; PLA: 33%</p> <p>Não adesão ao protocolo MPH: 5%</p> <p>Retirada de consentimento pelo participante/ guardião legal MPH: 11,9%; PLA: 16,7%</p> <p>Decisão médica MPH: 2,4%; PLA: 11,9%</p> <p>Perda de seguimento MPH: 2,4%</p>
Findling et al., 2008 ⁵²	MPH (n=91): 69,2% PLA (n=85): 57,6%	<p>99% leves a moderados</p> <p>Redução de Apetite MPH: 18,7%; PLA: 4,7%</p> <p>Insônia MPH: 7,7%; PLA: 4,7%</p> <p>Náusea: MPH: 7,7%; PAL: 2,4%</p> <p>Vômitos: MPH: 9,8; PLA: 4,7%</p> <p>Perda de peso: MPH: 7,7; PLA: 0</p> <p>Tique: MPH: 1,1; PLA: 0</p> <p>Labilidade afetiva:</p>	NR	<p>MPH: 27,5% PLA: 62,3%</p> <p>Eventos adversos: MPH: 2,2%; PLA: 1,2%</p> <p>Violação de protocolo: MPH: 1,1%; PLA: 3, %</p> <p>Retirada de consentimento: MPH: 4,4%; PLA: 5,9%</p> <p>Perda de seguimento: MPH: 0; PLA: 2,3%</p> <p>Continuidade a longo prazo: 18,9%; PLA: 36,5%</p> <p>Decisão do patrocinador: MPH: 1,1%; PLA: 0</p>

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		MPH: 3,3; PLA: 0 Congestão nasal: 3,3%; PLA: 1,2% Anorexia: 3,3%; PLA: 1,2% Nasofaringite: MPH: 4,4%; PLA: 2,4%		Outros: MPH:0; PLA: 12,9%
Rapport et al., 1994⁵³	NR	NR	NR	NR
Rapport et al., 2008⁵⁴	NR	Comer menos Placebo 0.20 (10%) 5mg 0.11 (4,8%) 10mg 0.30 (10,9%) 15mg 0.16 (6,3%) 20mg 0.14 (7,9%) Beber mais Placebo 0.32 (11,7%) 5mg 0.21 (9,7%) 10mg 0.27 (9,4%) 15mg 0.32 (12,7%) 20mg 0.26 (11,3%) Boca seca Placebo 0.37 (14,5%) 5mg 0.31 (13,8%) 10mg 0.20 (10,9%) 15mg 0.27 (14,1%) 20 mg 0.21 (11,5%) Mais movimentos intestinais Placebo 0.12 (6,7%) 5mg 0.11 (4,7%) 10mg 0.17 (6,3%) 15mg 0.05 (1,6%) 20mg 0.03 (3,3%) Menos movimentos intestinais Placebo 0.31 (13,1%) 5mg 0.20 (7,8%) 10mg 0.17 (7,9%) 15mg 0.19 (7,8%) 20mg 0.12 (5,0%) Movimentos intestinais mais difíceis Placebo 0.11 (4,8%) 5mg 0.11 (4,8%) 10mg 0.05 (1,6%) 15mg 0.00 (0,0%) 20mg 0.02 (1,7%) Movimentos intestinais mais suaves Placebo 0.24 (12,9%) 5mg 0.11 (4,8%) 10mg 0.36 (12,5%) 15mg 0.19 (6,3%) 20mg 0.15 (6,8%) Dor estomacal Placebo 0.21 (11,3%) 5mg 0.18 (9,2%) 10mg 0.27 (14,1%) 15mg 0.25 (12,7%) 20mg 0.23 (9,7%) Poliuréia Placebo 0.11 (6,6%) 5mg 0.09 (4,7%) 10mg 0.11 (4,7%) 15mg 0.00 (0,0%) 20mg 0.07 (3,3%) Queixas comuns a todas as crianças Dores estomacais Placebo 0.21 (11,3%) 5mg 0.23 (13,8%) 10mg 0.25 (14,1%) 15mg 0.25 (15,9%) 20mg 0.25 (12,7%) Cãibras Placebo 0.18 (9,8%) 5mg 0.18 (6,5%) 10mg 0.13 (6,3%) 15mg 0.16 (9,7%) 20mg 0.23 (9,7%) Dores de cabeça Placebo 0.18 (9,7%) 5mg 0.18 (9,2%) 10mg 0.38 (18,8%) 15mg 0.25	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		(14,1%) 20mg 0.21 (11,1%) Tontura Placebo 5mg 0.02 (1,6%) 10mg 0.08 (4,7%) 15mg 0.02 (1,6%) 20mg 0.16 (9,7%) Cansaço / fadiga Placebo 0.37 (16,1%) 5mg 0.33 (17,2%) 10mg 0.38 (15,6%) 15mg 0.36 (18,8%) 20mg 0.18 (11,5%) Dores musculares. Placebo 0.09 (6,3%) .5mg 0.06 (4,6%) 10mg 0.06 (3,1%) 15mg 0.09 (6,2%) 20mg 0.12 (6,2%)		
Schulz et al., 2010 ⁵⁵	90 (61%) PLA (n=146) = 38 (26%) Ritalina (n=147) = 44 (30%)	Dor de cabeça PLA=5 (3,4); MPH=7 (4,8) Agressão PLA= 5 (3,4); MPH=1 (0,7) Insônia PLA=0 (0,0) MPH=0 (0,0) Dor abdominal PLA=0 (0,0); MPH=1 (0,7) Anorexia PLA=2 (1,4); MPH= 3 (2,0)	comportamento agressivo MPH: 0 PLA: 2; falta de atenção MPH: 0 PLA: 1	Não houve abandono
Simonoff et al., 2013 ⁵⁶	NR	Dificuldade em dormir MPH: 13 (21) PLA: 2(3), p<0,01 Pouco apetite MPH: 9 (15) PLA: 1 (2), p=0,02 Parece triste / miserável MPH:2 (3) PLA: 3 (5), p=1,00 Chora MPH: 0 PLA: 1(2), p=1,00 Parece ansiosa MPH: 2 (3) PLA:1 (2), p=0,99 Comportamento repetitivo sem sentido MPH: 4 (7) PLA: 4 (7), p=1,00 Fala menos com outras crianças MPH: 3 (5) PLA:1 (2), p=0,66	NR	16 participantes desistiram do estudo antes da semana 16; 5 dos participantes que desistiram estavam fazendo uso do medicamento
Tucha et al., 2006 ⁵⁷	NR	NR	NR	Não houve abandono
Wilens et al., 2006 ⁵⁸	NR	Dor de cabeça MPH=3 (3,4) PLA= 6 (6,7) Diminuição do apetite MPH= 2 (2,3) PLA= 0 Insônia MPH= 4 (4,6) PLA= 0 Dor abdominal MPH= 1 (1,1) PLA= 2 (2,2) Náusea MPH=1 (1,1) PLA= 2 (2,2) Astenia MPH=0 PLA= 2 (2,2) Diarréia MPH=2 PLA= (2,3) 0	NR	fase de titulação: 27 indivíduos (12%) retiraram-se da dose pelos seguintes motivos: eventos adversos (8 sujeitos), retirada do consentimento (7 sujeitos), violações do protocolo (6 sujeitos), motivos administrativos (3 sujeitos), perda de seguimento (2 sujeitos) incapacidade de engolir medicação (1 sujeito). fase de acompanhamento de rótulo aberto: 3 se retiraram por falta de eficácia
Wolraich et al., 2001 ⁵⁹	Geral - qualquer evento: 126 (41,2%)	Cefaleia: MPH ER: 14,4%; MPH IR: 5,8%; PLA: 10,2%	NR	71 crianças interromperam o tratamento prematuramente MPH ER OROS, n= 15; MPH IR, n= 13; placebo, n= 43);

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
	MPH IR 40 (38,5%) MPH ER 43(40,9%) PLA 31 (31,9%)	Redução de apetite MPH ER: 22,5%; MPH IR: 18,8%; PLA: 12,0% - p<0,001 Dor abdominal: MPH ER: 6,7%; MPH IR: 5,8%; PLA: 1,0% Tiques MPH ER: 0; MPH IR: 1,1%; PLA: 4,5%		- 59 descontinuaram por falta de eficácia, - 38 do grupo placebo, 11 do grupo MPH ER OROS e 10 do grupo MPH IR. - 3 pacientes foram descontinuados por não adesão, - 2 por EAs / doenças intercorrentes e - 2 por violações do protocolo. -1 paciente descontinuou por um dos seguintes motivos: EA que requer redução da dose, perdeu no acompanhamento, não retornou, não conseguiu engolir as pílulas e tomou MPH suplementar.
MPH IR vs. MPH ER				
Pelham et al., 2001⁶⁶	NR	Redução do apetite: MPH IR: 24%; MPH ER: 18%; PLA: 4% Cefaleia: MPH IR: 15,9%; MPH ER: 11,8%; PLA: 23,2% Dor abdominal: MPH IR: 17,4%; MPH ER: 13,2%; PLA: 11,6% Infecção de VAS: MPH IR: 4,3%; MPH ER: 2,9%; PLA: 4,3% Lesões acidentais: MPH IR: 4,3%; MPH ER: 1,5%; PLA: 2,9% Vômitos: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 2,9%; PLA: 2,9% Espasmos: MPH IR: 5,8%; MPH ER: 0%; PLA: 0 Diarreia: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 0; PLA: 1,4% Faringite: MPH IR: %2,9; MPH ER: 1,5%; PLA: 0 Rinite: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 1,5%; PLA: 0 Tontura: MPH IR: 1,4%; MPH ER: 2,9%; PLA: 0 Incontinência urinária: MPH IR: 1,4%; MPH ER: 0%; PLA: 2,9% Sono de má qualidade: MPH IR: 7%; MPH ER: 16%; PLA: 10%	0	NR
Steele et al., 2007⁶¹	Qualquer evento MPH ER OROS = 59 (82%) MPH IR = 60 (82%) Qualquer evento possivelmente relacionado a medicamentos MPH ER OROS = 46 (64%) MPH IR = 38 (52%)	Eventos mais comuns (≥10% em qualquer grupo) Diminuição do apetite MPH ER OROS = 17 (24%) R- MPH= 23 (32%) Dor de cabeça MPH ER OROS = 14 (19%) R- MPH= 12 (16%) Insônia MPH ER OROS: 12 (17%) R- MPH= 10 (14%)	NR	MPH ER OROS: 12; MPH IR: 12

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		<p>Dor abdominal MPH ER OROS: 10 (14%) R- MPH= 9 (12%)</p> <p>Nervosismo MPH ER OROS 9 (13%) R- MPH= 9 (12%)</p> <p>Labilidade emocional MPH ER OROS * 9 (13%) R- MPH= 2 (3%)</p> <p>Agitação MPH ER OROS 8 (11%) R- MPH= 5 (7%)</p> <p>Fadiga MPH ER OROS 7 (10%) R- MPH= 2 (3%)</p> <p>Sintomas semelhantes aos da gripe MPH ER OROS 7 (10%) R- MPH= 7 (10%)</p> <p>Distúrbio do sono MPH ER OROS 3 (4%) R- MPH= 7 (10%)</p>		
<p>Wolraich et al., 2001⁵⁹</p>	<p>Geral - qualquer evento: 126 (41,2%) MPH IR 40 (38,5%) MPH ER 43(40,9%) PLA 31 (31,9%)</p>	<p>Cefaleia: MPH ER: 14,4%; MPH IR: 5,8%; PLA: 10,2%</p> <p>Redução de apetite MPH ER: 22,5%; MPH IR: 18,8%; PLA: 12,0% - p<0,001</p> <p>Dor abdominal: MPH ER: 6,7%; MPH IR: 5,8%; PLA: 1,0%</p> <p>Tiques MPH ER: 0; MPH IR: 1,1%; PLA: 4,5%</p>	<p>NR</p>	<p>71 crianças interromperam o tratamento prematuramente (MPH ER OROS: n= 15; MPH IR, n= 13; placebo, n= 43); 59 descontinuaram por falta de eficácia, 38 do grupo placebo, 11 do grupo OROS MPH e 10 do grupo MPH IR. Três pacientes foram descontinuados por não adesão, 2 por EAs / doenças intercorrentes e 2 por violações do protocolo. Além disso, 1 paciente descontinuou por um dos seguintes motivos: EA que requer redução da dose, perdeu no acompanhamento, não retornou, não conseguiu engolir as pílulas e tomou MPH suplementar.</p>
LDX vs. PLA				
<p>Biederman et al., 2007⁶²</p>	<p>LDX 30 mg: 71,8% LDX 50 mg: 67,6% LDX 70 mg: 83,6% PLA: 47,2%</p>	<p>Redução de apetite: LDX 30 mg: 36,6%; LDX 50 mg: 31,1%; LDX 70 mg: 49,3%; PLA: 4,2% (p<0,05)</p> <p>Insônia: LDX 30 mg: 15,5%; LDX 50 mg: 16,2%; LDX 70 mg: 24,7%; PLA: 2,8% (p<0,05)</p> <p>Dor abdominal: LDX 30 mg: 14,1%; LDX 50 mg: 6,8%; LDX 70 mg: 15,1%; PLA: 5,6% (p>0,05)</p> <p>Irritabilidade: LDX 30 mg: 11,3%; LDX 50 mg: 8,1%; LDX 70 mg: 9,6%; PLA: 0 (p<0,05)</p> <p>Cefaleia: LDX 30 mg: 9,9%; LDX 50 mg: 9,5%; LDX 70 mg: 16,4%; PLA: 9,7% (p>0,05)</p> <p>Tontura: LDX 30 mg: 7,0%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 2,7%; PLA: 0 (LDX 30 mg vs. PLA: p<0,05)</p> <p>Vômito: LDX 30 mg: 7,0%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 13,7%; PLA: 4,2% (LDX 70 mg vs. PLA: p<0,05)</p>	<p>0</p>	<p>LDX 30 mg: 21,1% LDX 50 mg: 18,9% LDX 70 mg: 17,8% PLA: 25%</p> <p>Falta de eficácia: LDX 30 mg: 1,4%; LDX 50 mg: 0; LDX 70 mg: 1,4%; PLA: 17,4%</p> <p>Retirada de consentimento: LDX 30 mg: 2,8%; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 0; PLA: 2,8%</p> <p>Eventos Adversos: LDX 30 mg: 8,4%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 13,7%; PLA: 1,4%</p> <p>Perda de seguimento: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 2,7%; PLA: 1,4%</p> <p>Violação de protocolo: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 0; PLA: 1,4%</p> <p>Decisão médica: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 0; PLA: 0</p> <p>Outros: LDX 30 mg: 2,8%; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 1,4%; PLA: 1,4%</p>

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		Nasofaringite: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 4,1%; LDX 70 mg: 5,5%; PLA: 5,6% (p>0,05) Perda de peso: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 19,2%; PLA: 1,4% (LDX 70 mg vs. PLA: p≤0,05)		
Findling et al., 2011⁴⁰	LDX: 68,7% LDX 30 mg: 65,4% LDX 50 mg: 68,8% LDX 70 mg: 71,8% PLA: 58,4%	Leves: LDX: 38,2%; PLA: 40,3% Moderados: LDX: 28,8%; PLA: 15,6% Redução de apetite: LDX 30 mg: 37,2%; LDX 50 mg: 27,3%; LDX 70 mg: 37,2%; PLA: 2,6% Tontura: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 3,9% Boca seca: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 7,8%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 1,3% Fadiga: LDX 30 mg: 5,1%; LDX 50 mg: 2,6%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 2,6% Cefaleia: LDX 30 mg: 11,5%; LDX 50 mg: 16,9%; LDX 70 mg: 15,4%; PLA: 13,0% Insônia: LDX 30 mg: 9,0%; LDX 50 mg: 10,4%; LDX 70 mg: 14,1%; PLA: 3,9% Irritabilidade: LDX 30 mg: 7,7%; LDX 50 mg: 2,6%; LDX 70 mg: 10,3%; PLA: 3,9% Congestão Nasal: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 0; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 1,3% Nasofaringite: LDX 30 mg: 2,6%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 1,3%; PLA: 1,3% Náusea: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 3,9%; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 2,6% Infecção de VAS: LDX 30 mg: 2,6%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 7,8% Vômitos: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 2,6%; PLA: 5,2% Redução de peso: LDX 30 mg: 3,8%; LDX 50 mg: 9,1%; LDX 70 mg: 15,4%; PLA: 0	LDX: 1,7% PLA: 2,6%	15,6% Perda de follow-up: LDX: 2,1%; PLA: 1,3% EA relacionados ao tratamento: LDX: 4,2%; PLA: 1,3% Má-adesão: LDX: 1,7%; PLA: 3,8% Retirada de consentimento: LDX: 1,7%; PLA: 0 Falta de eficácia: LDX: 1,9%; PLA: 5,1% Outros: LDX: 4,2%; PLA: 1,3%
Coghill et al., 2013⁶³	LDX: 72,1% PLA: 57,3% MPH: 64,9%	Redução de apetite: LDX: 25,2%; PLA: 2,7%; MPH: 15,3% Cefaleia: LDX: 14,4%; PLA: 2,0%; MPH: 19,8% Insônia: LDX: 14,4%; PLA: 0; MPH: 8,1% Redução de peso: LDX: 13,5%; PLA: 0; MPH: 4,5% Náusea: LDX: 10,8%; PLA: 2,7%; MPH: 7,2%	LDX: 2,7% (Síncope, DRGE, apendicite) PLA: 2,7% (perda de consciência, hematoma, fratura de clavícula) MPH: 1,8% (overdose e síncope)	41,7% Falta de eficácia: LDX: 9,7%; PLA: 48,6%; MPH: 19,6% Má-adesão: LDX: 2,6%; PLA: 1,8%; MPH: 2,7% Retirada de consentimento: LDX: 3,5%; PLA: 3,6%; MPH: 4,5% Perda de follow-up: MPH: 0,9%

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		Anorexia: LDX: 10,8%; PLA: 1,8%; MPH: 5,4% Nasofaringite: LDX: 7,2%; PLA: 7,3%; MPH: 12,6% Dor abdominal: LDX: 12,6%; PLA: 10,9%; MPH: 11,7% Alterações do sono: LDX: 8,1%; PLA: 1,8%; MPH: 8,1% Tosse: LDX: 2,7%; PLA: 0,9%; MPH: 6,3% Morte: LDX: 0; PLA: 0; MPH: 0		Eventos Adversos: LDX: 4,5%; PLA: 3,6%; MPH: 1,8% Outros: LDX: 8,8%; PLA: 3,6%; MPH: 4,5%
Wigal et al., 2009⁴⁹	LDX todas as doses= 38 (33.0) 22 (19.1)	Diminuição do apetite- 47%, Insônia- 27%, Dor de cabeça- 17% Irritabilidade 16%, Dor supra abdominal- 16%, labilidade emocional- 10%	NR	Evento adverso: 9 (7.0) 30 mg/d LDX= 8 (13.8); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0 Violação do protocolo: 2 (1.6) 30 mg/d LDX= 1 (1.7); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0 Consentimento retirado= 5 (3.9) 30 mg/d LDX= 3 (5.2); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 1 (4.8) Perda do FU= 2 (1.6) 30 mg/d LDX= 2 (3.4); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0
MPH vs. LDX				
Newcorn et al., 2017⁶⁵ (dose flexível)	Qualquer EA LDX (n=184): 83,2% MPH (n=184): 82,1% PLA (n=91): 63,7% EA relacionados ao medicamento: LDX (n=184): 73,9% MPH (n=184): 66,3% PLA (n=91): 30,8%	Redução de apetite: LDX: 53,3%;MPH: 41,8%;PLA: 7,7% Redução de peso: LDX: 20,1%;MPH: 13,0%;PLA: 1,1% Irritabilidade: LDX: 20,1%;MPH: 7,6%;PLA: 9,9% Cefaleia: LDX: 15,2%;MPH: 15,2%;PLA: 7,7% Insônia: LDX: 8,7%;MPH: 8,2%;PLA: 0 Insônia inicial: LDX: 8,2%;MPH: 6,5%;PLA: 2,2% Boca seca: LDX: 8,2%;MPH: 6,0%;PLA: 1,1% Náusea:	EA graves: LDX: 5,4%; MPH: 3,8%; PLA:2,2% EA sérios: LDX: 0,5% (ideação suicida); MPH: 0,5% (cisto renal); PLA: 0 EA fatais: LDX: 0; MPH: 0; PLA: 0	LDX: 15,6%; MPH: 14,6%; PLA: 24,7% Eventos adversos: LDX: 7,6%; MPH: 1,6%; PLA: 3,3% Falta de eficácia: LDX: 0,5%; MPH: 2,1%; PLA: 8,6% Perda de seguimento: LDX: 3,2%; MPH: 2,7%; PLA: 4,3% Violação de protocolo: LDX: 2,1%; MPH: 2,2%; PLA: 0 Retirada: LDX: 2,1%; MPH: 2,7%; PLA: 6,4% Outros: LDX: 0; MPH: 3,2%; PLA: 2,1%

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		LDX: 7,6%;MPH: 8,2%;PLA: 4,4% Dor abdominal (superior): LDX: 6,5%;MPH: 5,4%;PLA: 4,4% Tontura: LDX: 6,5%;MPH: 4,3%;PLA: 1,1% Nasofaringite: LDX: 6,0%;MPH: 7,1%;PLA: 1,1% Sonolência: LDX: 5,4%;MPH: 3,3%;PLA: 4,4% Fadiga: LDX: 5,4%;MPH: 2,7%;PLA: 3,3% Infecção de VAS: LDX: 4,9%;MPH: 3,3%;PLA: 8,8% Aumento de frequência cardíaca: LDX: 4,3%;MPH: 6,0%;PLA: 0		
Newcorn et al., 2017⁶⁵ (dose forçada)	Qualquer EA LDX (n=218): 66,5% MPH (n=219): 58,9% PLA (n=110): 44,5% EA relacionados ao medicamento: LDX (n=218): 53,7% MPH (n=219): 44,7% PLA (n=110): 28,2%	Redução de apetite: LDX: 31,7%;MPH: 23,3%;PLA: 10,0% Cefaleia: LDX: 15,1%;MPH: 16,0%;PLA: 8,2% Redução de peso: LDX: 10,6%;MPH: 5,0%;PLA: 0 Insônia: LDX: 7,8%;MPH: 7,8%;PLA: 2,7% Boca seca: LDX: 7,3%;MPH: 3,2%;PLA: 0,9% Tontura: LDX: 5,5%;MPH: 5,0%;PLA: 0 Irritabilidade: LDX: 5,0%;MPH: 6,8%;PLA: 6,4% Náusea: LDX: 5,0%;MPH: 5,0%;PLA: 2,7% Dor abdominal (superior): LDX: 5,0%;MPH: 3,7%;PLA: 1,8%	EA graves: LDX: 1,4%; MPH: 2,7%; PLA:0,9% EA sérios: LDX: 0,4% (ideação suicida); MPH: 0,4% (apendicite); PLA: 0,9% (distúrbio psicótico) EA fatais: LDX: 0; MPH: 0; PLA: 0	LDX: 16,9%; MPH: 15%; PLA: 12,8% Eventos adversos: LDX: 7,3%; MPH: 6,8%; PLA:0,9% Falta de eficácia: LDX: 1,4%; MPH: 0,4%; PLA: 3,6% Perda de seguimento: LDX: 1,4%; MPH: 2,7%; PLA: 0,9% Violação de protocolo: LDX: 1,4%; MPH: 1,4%; PLA: 2,7% Retirada: LDX: 4,1%; MPH: 2,7%; PLA: 0,9% Outros: LDX: 1,8%; MPH: 1,4%; PLA: 2,7%

