



1. ASSUNTO

1.1. AVALIAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO DE NÃO INCLUSÃO DE QUALQUER TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA

2. ANÁLISE E JUSTIFICATIVA

SUMÁRIO

1. Introdução
2. O Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e as recomendações internacionais e nacionais para o seu tratamento
3. Elementos técnicos e científicos
- 3.1. Estratégia de busca e critérios de elegibilidade
- 3.2. Análise estatística
- 3.3. Risco de viés dos estudos incluídos
- 3.4. Análise de evidência
4. Conclusões
5. Referências

1. INTRODUÇÃO

1.1. O presente parecer tem como objetivo revisar criticamente o estudo de revisão sistemática e meta-análise que fundamentou a decisão da Conitec contrária à recomendação da incorporação de metilfenidato para o tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças escolares e adolescentes, realizada no atual Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do TDAH. Os autores desta nota técnica, revisada e subscrita pela Coordenação-Geral de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas do Departamento dos Ciclos de Vida do Ministério da Saúde, têm profundo conhecimento sobre o tema em questão, do ponto de vista científico e clínico, e entendem que a decisão da Conitec de não incorporar nenhum tratamento farmacológico para o transtorno em questão apresenta importantes repercussões para a saúde pública. Identificamos inúmeras e graves limitações na revisão sistemática que levou a Conitec a não recomendar a incorporação de qualquer tratamento farmacológico para TDAH, por falta de evidências consistentes. Há importante lacuna terapêutica para a população dependente do SUS, especialmente os mais pobres. Assim, a área técnica de saúde mental do Ministério da Saúde, em conjunto com os pesquisadores autores deste parecer, entendem ser necessária avaliação do "Relatório de Recomendação" à luz de métodos científicos rigorosos e adequados.

2. O TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE E AS RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E NACIONAIS PARA O SEU TRATAMENTO

2.1. O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento de origem multifatorial caracterizado por dificuldades atencionais e hiperatividade/impulsividade (Posner, Polanczyk, and Sonuga-Barke 2020). Os sintomas manifestam-se normalmente nos primeiros anos de vida de forma persistente em múltiplos contextos e estão associados a prejuízos nos âmbitos, social, familiar, acadêmico e ocupacional (American Psychiatric Association 2013). O TDAH afeta aproximadamente 5% das crianças e adolescentes, e figura entre os transtornos mentais mais frequentes nessa faixa etária (Polanczyk et al. 2015). Indivíduos são diagnosticados com TDAH geralmente na idade escolar e estão em maior risco de vários desfechos negativos ao longo da vida, como uso nocivo de substâncias (Groenman, Janssen, and Oosterlaan 2017), acidentes (Ruiz-Goikoetxea et al. 2018; Chang et al. 2017), depressão (Chang et al. 2016), criminalidade (Lichtenstein et al. 2012) e suicídio (Chang et al. 2019).

2.2. O impacto do TDAH deve ser analisado não apenas em um contexto individual, mas também coletivo. As consequências econômicas da falta de tratamento do TDAH para a sociedade pode resultar em perdas muito elevadas. Um paciente com TDAH pode custar ao estado aproximadamente US \$4181/ano devido a necessidades acadêmicas especiais, de US \$7424 a 36076/ano devido a atividades criminosas, e cerca de US \$1151/ano devido à utilização de serviços de saúde (Robb et al. 2011; Fletcher and Wolfe 2009; Chan, Zhan, and Homer 2002). Recentemente, o custo incremental do TDAH em todas as faixas etárias, foi estimado em US \$143 a 266, bilhões/ano apenas nos Estados Unidos (Doshi et al. 2012). As frações desse custo para educação e saúde variaram de US \$15 a 25, bilhões/ano e de US \$21 a 44, bilhões/ano, respectivamente. No Brasil, uma análise extremamente conservadora, considerando uma prevalência de TDAH de 0,9% (o menor número já descrito no país), revelou uma estimativa anual de custo de R \$1,811 bilhão/ano com principal quantidade de gastos em duas áreas: repetição de ano escolar e uso de pronto-socorro (Maia et al. 2015). Assim, o tratamento adequado de crianças e adolescentes com TDAH é uma prioridade em saúde pública.

2.3. O tratamento do TDAH em crianças em idade escolar (6-12 anos) e adolescentes (12-18 anos) deve ser feito com combinação de tratamento farmacológico e tratamento psicoterápico preferencialmente. O estudo de tratamento multimodal do tratamento do TDAH (*Multimodal Treatment Study of ADHD*, MTA) conduzido na década de 1990 em múltiplos centros dos Estados Unidos demonstrou que a combinação de psicoterapia e metilfenidato de curta duração apresentou tanto as maiores reduções de sintomas de TDAH quanto os maiores ganhos em desfechos funcionais (por exemplo, relacionamentos entre pais e filhos, e capacidade de leitura) (The MTA Cooperative Group 1999). Esse mesmo estudo demonstrou que o uso isolado de estratégias psicoterápicas estava associado a piores desfechos não só em relação ao uso combinado de medicação e psicoterapia, mas também em relação ao uso de medicação apenas.

2.4. No âmbito internacional, as recomendações de entidades clínicas concordam que as medicações estimulantes, incluindo o metilfenidato, devam ser oferecidas para o tratamento de crianças em idade escolar e adolescentes com TDAH. Por exemplo, o Instituto Nacional de Excelência em Cuidado à Saúde (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) recomenda que o metilfenidato seja oferecido após modificações ambientais (uso de fone de ouvido, intercalar períodos de foco com períodos de descanso) falharem em reduzir prejuízo funcional associado a sintomas de TDAH. O *NICE* ainda recomenda que caso não haja melhora após um teste terapêutico de 6 semanas, o profissional de saúde deve trocar metilfenidato por lisdexanfetamina e iniciar um novo teste terapêutico com essa outra medicação por 6 semanas (National Institute for Health and Care Excellence 2018). A Academia Americana de Pediatria (*American Academy of Pediatrics, AAP*), a Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência (*American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, AACAP*) e a Aliança para Recursos de TDAH do Canadá (*The Canadian ADHD Resource Alliance, CADDRA*) recomendam o uso de medicação estimulante como primeira linha terapêutica no TDAH em crianças escolares e adolescentes (Wolraich et al. 2019; Pliszka 2007; Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) 2018). O Colegiado de Médicos Australianos (*The Royal Australasian College of Physicians*) recomenda que as medicações estimulantes sejam utilizadas em conjunto com estratégias de manejo psicossocial e educacional para crianças escolares e adolescentes cujos sintomas de TDAH são persistentes em múltiplos domínios e associados a prejuízo funcional (disponível em <https://www.racp.edu.au/docs/default->

Por fim, a Rede Europeia para Transtornos Hipercinéticos (*The European Network for Hyperkinetic Disorders, EUNETHYDIS*) e a Federação Mundial de TDAH (*World Federation of ADHD, WFADHD*) reforçam que existe robusta evidência de eficácia em favor do tratamento farmacológico com estimulantes para o TDAH em crianças escolares e adolescentes, mas pouca evidência a favor do tratamento não-farmacológico exclusivo para indivíduos nessa faixa etária (Faraoane et al. 2021; Coghill et al. 2021). Em conclusão, as recomendações clínicas internacionais concordam que as medicações estimulantes são aspectos, central do tratamento do TDAH em crianças em idade escolar e adolescentes. Tais recomendações de entidades internacionais foram construídas considerando dezenas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que atestam a **eficácia clara do metilfenidato contra placebo no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, conforme extensa revisão sistemática e meta-análise publicada em 2018 na revista *The Lancet Psychiatry*** - Cortese et al. (2018). Assim, foi com surpresa que recebemos a informação de que o tratamento medicamentoso para o TDAH com estimulantes não teve força de evidência suficiente na revisão sistemática/meta-análise conduzida para incorporação de alguma das drogas disponíveis, e considerou a qualidade de evidência do metilfenidato para tratamento do TDAH como *baixa*.

2.5. A revisão sistemática/meta-análise foi conduzida pelo grupo da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de formulações disponíveis no Brasil de metilfenidato e lisdexanfetamina no tratamento do TDAH. Esse estudo foi publicado em dezembro de 2020 no Relatório de Recomendação da Conitec intitulado *Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade*. Os autores do grupo UATS/HAOC realizaram um levantamento sistemático das bases de dados online PubMed e Embase com o intuito de identificar literatura relevante para avaliação das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do metilfenidato e da lisdexanfetamina. Para execução de tal levantamento, os autores empregaram combinações de termos específicos de TDAH (*"attention", "deficit", "hyperactivity"* e *"disorder"* necessariamente) com termos específicos de metilfenidato e lisdexanfetamina através do operador booleano *AND*. Variações de termos de medicação, incluindo nomes de produtos farmacêuticos e princípios ativos, foram combinados com o operador booleano *OR*. Os autores restringiram a elegibilidade de estudos para ensaios clínicos randomizados (ECR) considerados, fase III/IV que incluíram crianças e adolescentes de 6-17 anos completos (mínimo de 50 participantes por braço terapêutico) e administraram medicações de interesse (metilfenidato em formas disponíveis no Brasil ou lisdexanfetamina) uma contra a outra ou placebo. Os autores optaram por utilizar como desfecho para as análises a proporção de pacientes que apresentou melhora clínica e eventos adversos gerais. Os autores não avaliaram a redução de sintomas de TDAH com a justificativa de que múltiplas escalas foram reportadas, portando impedindo que os resultados fossem agrupados. O risco relativo (RR) foi utilizado como índice de tamanho de efeito. Os dados foram agrupados através de meta-análise de rede. A qualidade dos estudos foi considerada com a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a avaliação da qualidade de evidência foi feita com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Ao todo, 15162 referências foram identificadas no levantamento da literatura, e apenas 17 ECR foram retidos para a meta-análise. Os autores concluíram que todos os medicamentos foram superiores ao placebo. Entretanto, a qualidade de evidência em relação à eficácia foi considerada baixa, pois, os estudos incluídos apresentam alto risco de viés e o desfecho (melhora clínica) foi considerado indireto em relação ao verdadeiro desfecho de interesse (resposta ao tratamento). O parecer da Conitec embasado nesse estudo de revisão sistemática/meta-análise foi desfavorável à incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina no SUS para o tratamento do TDAH.

2.6. Entretanto, identificamos possíveis limitações metodológicas no estudo do grupo UATS/HAOC apresentadas a seguir, e que podem ter prejudicado a tomada de decisão por parte do plenário da Conitec.

3. ELEMENTOS TÉCNICOS E CIENTÍFICOS

3.1. **Tabela** – Resumo dos critérios e decisões adotadas na revisão do grupo UATS/HAOC com nossa sugestão de revisão

	Revisão UATS/HAOC	Nossa proposta
Estratégia de busca	<ul style="list-style-type: none"> - PubMed e Embase como bases de dados - Ausência de termos de transtorno hipercinético ou variações de TDAH (p.ex., transtorno do déficit de atenção); - Termo "lisdexamphetamine" 	<ul style="list-style-type: none"> - PubMed, Embase, CENTRAL, Web of Sciences, PsycINFO, LILACS e WHO ICTRP como bases de dados - Adicionar termos de transtorno hipercinético (p.ex., <i>hyperkinetic disorder</i>) e variações de TDAH (p.ex., <i>attention deficit disorder</i>) - Termo "lisdexamphetamine"
Critérios de elegibilidade	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos fase III/IV - Mínimo de 50 participantes por braço terapêutico - Resposta clínica como desfecho único de eficácia 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos fase II/III/IV desde que ECR duplo-cego - Exclusão de ECR com 1 participante (N-of-1), sem demais restrições de acordo com tamanho amostral. - Melhora no nível dos sintomas do TDAH como desfecho primário e resposta clínica como desfecho secundário
Análise estatística	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-análise de rede com nós separados para cada formulação de metilfenidato - Inclusão apenas de formulações de metilfenidato disponíveis no Brasil e lisdexanfetamina 	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-análise de rede com nó único para metilfenidato. Análise de robustez/sensibilidade com nós separados para cada formulação de metilfenidato. - Inclusão de estudos com todos os tratamentos possíveis para TDAH desde que disponíveis no Brasil (p.ex., alfa-2 agonistas)
Análise de risco de viés	<ul style="list-style-type: none"> - Pouca transparência em relação às decisões adotadas - Falta de correspondência entre os julgamentos apresentados em cada domínio e as orientações do grupo Cochrane sobre a ferramenta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentar todas as decisões de maneira transparente e claras. - Realizar julgamentos segundo os princípios da Cochrane e as revisões sistemáticas de excelência no campo de Psiquiatria.
Análise da qualidade de evidência	<ul style="list-style-type: none"> - Pouca transparência em relação às decisões adotadas - Apenas 1 avaliação para todas 10 comparações - Diminuição da qualidade de evidência em dois níveis por alto risco de viés dos estudos incluídos. - Diminuição da qualidade de evidência em um nível por evidência indireta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentar todas as decisões de maneira transparente e claras. - Apresentar avaliação individualmente para todas as comparações (1) significativas, (2) de todas medicações contra placebo, (3) para aquelas na qual há evidência direta - Revisar necessidade de diminuir qualidade de evidência de acordo com risco de viés após revisar análise de risco de viés. - Não diminuir qualidade de evidência por evidência indireta. - Considerar utilizar método semi-automático – CINeMA – ao invés de GRADE.

3.2. Estratégia de busca e critério de elegibilidade

3.2.1. O estudo conduzido pelo grupo UATS/HAOC incluiu um número extremamente pequeno de ECR frente à extensa literatura disponível sobre o tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes com

metilfenidato e lisdexanfetamina. Para efeito comparativo, a maior revisão sistemática de ECR duplo-cegos comparando estimulantes contra placebo até o momento foi publicada em março de 2022, publicada no periódico *Molecular Psychiatry* e tem como autores pesquisadores brasileiros da Universidade de São Paulo, em conjunto com universidade de Yale e Southampton. Esta revisão incluiu 51 estudos de apresentações de metilfenidato disponíveis no Brasil ou lisdexanfetamina contra placebo em crianças e adolescentes (Farhat et al. 2022), enquanto a revisão do grupo UATS/HAOC incluiu apenas 17 ECRs. Assim, o estudo conduzido pelo grupo UATS/HAOC representa uma visão parcial da literatura sobre o uso de medicações estimulantes que estão disponíveis no Brasil para o tratamento do TDAH. Fatores relacionados à estratégia de busca e aos critérios de elegibilidade explicam o menor número de estudos incluídos pelo estudo do grupo UATS/HAOC.

3.2.2. Em relação à estratégia de busca, a escolha das bases de dados procuradas, PubMed e Embase, foi apropriada. Ambas são bases de dados com mais de 30 milhões de citações frequentemente consideradas por agências e autoridades regulatórias internacionais para a manutenção do conhecimento sobre eficácia e segurança de medicamentos. Entretanto, é também de se esperar que um estudo de tamanha importância como o liderado pelo grupo UATS/HAOC também inspecionasse outras bases de dados canônicas para ECR tais quais (i) Cochrane CENTRAL, (ii) Web of Sciences e (iii) LILACS. Outras fontes especializadas (por exemplo, PsycINFO) ou registros de ECR (por exemplo, ClinicalTrials.gov; Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínico da Organização Mundial de Saúde) deveriam ter sido considerados. De fato, as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde sobre a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes_Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf) destacam *Cochrane Library*, *Web of Science* e *LILACS* como "bases de referência" na busca da evidência científica (anexo D). Particularmente, considerando o objetivo de avaliar medicações disponíveis no Brasil e a realidade do tratamento do TDAH no nosso país, chama atenção que a base LILACS, maior base de dados de literatura científica da América Latina, não tenha sido incluída na busca.

3.2.3. Ainda em relação à estratégia de busca, os termos adotados nas bases online foram restritivos e podem ter diminuído o número de referências identificadas no estudo do grupo UATS/HAOC. Em relação aos termos de TDAH, combinações específicas das palavras "attention", "deficit", "hyperactivity" e "disorder" foram requisitadas necessariamente. Dessa forma, a busca não contemplou outros termos usados para descrever o TDAH, tais quais, transtorno hipercinético (*hyperkinetic disorder*) e transtorno do déficit de atenção (*attention deficit disorder*). O primeiro termo é utilizado na Classificação Internacional de Doenças (CID) e é frequentemente adotado na Europa; o segundo termo foi utilizado na 3ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III) e era adotado em estudos anteriores à 4ª edição do DSM - portanto, anteriores à 1994. Em relação aos termos de medicamentos, o termo utilizado para descrever lisdexanfetamina foi grafado de maneira incorreta (*lisdexamphetamine*, quando o correto é *lisdexamfetamine*), e termos referentes a alguns produtos não disponíveis no Brasil (por exemplo, Focalin) foram incluídos. O uso do termo *lisdexamphetamine* provavelmente ocasionou menor número de referências identificadas na base PubMed. Como exemplo ilustrativo, uma busca apenas com o termo *lisdexamphetamine* na base PubMed realizada no dia 07/06/2022 identifica apenas 6% dos resultados encontrados com o termo *lisdexamfetamine*. Por outro lado, a base embase identifica *lisdexamphetamine* e *lisdexanfetmaine* como sinônimos, e há algum grau de redundância entre Embase e PubMed, o que pode ter diminuído o impacto do uso do termo como grafia pouco usual na base PubMed. Entretanto, de qualquer modo fica claro que os autores do grupo UATS/HAOC não apresentam familiaridade com o TDAH e as medicações usadas no tratamento do TDAH. Inclusive, ainda que o uso de termos de medicações não disponíveis no Brasil não ocasione em menor número de referências encontradas, é outro exemplo ilustrativo da in experiência dos autores com o TDAH, particularmente dado que o nome do princípio ativo da medicação Focalin (*dextromethylphenidate*) não foi incluído nos termos da busca.

3.2.4. Em relação aos critérios de elegibilidade adotados (apenas estudos de fase III/IV, número mínimo de participantes estabelecido de forma arbitrária, escolha do desfecho primário), os autores do estudo do grupo UATS/HAOC adotaram características restritivas que, em nossa experiência, não são justificáveis. Idealmente, o racional para tais decisões metodológicas deveriam ser explicado em detalhe no relatório para que o documento fosse transparente. É importante salientar que a decisão de restringir a inclusão de estudos para ECR é apropriada. ECR são fundamentais no processo de decisão terapêutica, pois, são experimentos ideais para a investigação dos efeitos diretos da medicação no tratamento de agravos à saúde uma vez que (i) controlam para fatores de confusão através da randomização e (ii) controlam para melhora espontânea/regressão à média através da comparação dos efeitos do grupo ativo com o grupo controle (Sibbald and Roland 1998). No entanto, a decisão de restringir os ECR para aqueles considerados, fase III/IV com no mínimo 100 participantes é pouco usual. Estudos de fase II frequentemente são randomizados e duplo-cegos, e, assim, são capazes de prover informações sobre eficácia e segurança de medicamentos de forma comparável à (estudos) de fase III. De fato, muitos estudos em psiquiatria são considerados fase IIb/III e tradicionalmente são incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises, inclusive no TDAH (Cortese et al. 2018; Farhat et al. 2022). Em relação ao número mínimo de participantes, não há na literatura, consenso sobre um ponto de corte para determinar inclusão/exclusão. Recentemente, Punja et al. (2016) conduziram uma meta-análise de ECR com apenas um participante (*N-of-1*) e concluíram que meta-análises de ECR *N-of-1* demonstraram que anfetaminas e metilfenidato são tratamentos eficazes no tratamento do TDAH em crianças. Em nossa experiência, é comum excluir estudos com um número pequeno de participantes. Em relação aos ensaios clínicos *N-of-1*, por exemplo, é possível que os achados para um paciente não sejam generalizáveis para a população de crianças e adolescentes com TDAH. Em nossa experiência, estudos *N-of-1* costumam ser frequentemente excluídos (Cortese et al. 2018; Farhat et al. 2022). Entretanto, não há consenso na literatura sobre outras decisões de exclusão baseadas em tamanho amostral. Em nossa experiência, eventualmente o limite de 10 participantes é usado (Cipriani et al. 2016), mas idealmente acreditamos que a revisão sistemática deve inicialmente incluir todos os estudos independentemente do tamanho amostral, e em seguida realizar análises secundárias excluindo estudos com pequeno tamanho amostral como parte de uma análise de robustez/sensibilidade. Em todo caso, o limite utilizado pelos autores do grupo UATS/HAOC não apresenta qualquer precedente em revisões sistemáticas/meta-análise de qualidade excepcional. Para exemplo comparativo com o tamanho amostral médio dos ECR no TDAH, na revisão sistemática de Farhat et al. (2022) foram incluídos 57 estudos e 5414 crianças e adolescentes para metilfenidato, o que corresponde a uma média de 94.98 participantes por estudo, portanto, um número *menor* que o requisitado pelos autores do grupo UATS/HAOC.

3.2.5. Ainda no que se refere aos critérios de elegibilidade, a escolha do desfecho de melhora clínica, feito pelos autores do grupo UATS/HAOC também é pouco justificada e provavelmente contribuiu para viés de não-descrição de desfecho (*outcome non-reporting bias*) na meta-análise dos autores (Kirkham et al. 2010). O viés de não-descrição de desfecho ocorre quando, ao nível da meta-análise, os revisores analisam desfechos que são reportados por alguns, mas não todos ECR. Tal viés pode ocorrer particularmente na análise de desfechos secundários, dado que ECR podem reportar ou ocultar desfechos secundários a depender dos achados encontrados. Por exemplo, é possível que autores de um ECR reportem medidas de um desfecho secundário caso os resultados correspondentes a tais medidas tenham sido significativos. O viés de não descrição de desfecho é uma preocupação no estudo do grupo UATS/HAOC, pois, a melhora clínica dicotomizada *não* é desfecho primário na imensa maioria de ECR de estimulantes para TDAH. Ao contrário, a melhora em sintomas de TDAH observada através da avaliação com escalas, por exemplo, a escala de TDAH (*ADHD rating scale*, *ADHD-RS*) (DuPaul et al. 1998), o formulário reportado pelos pais/professores de Conners (*Conners parent/teacher rating scale*, *CPRS/CTRS*) (Conners et al. 1998b, 1998a) ou a escala de TDAH de Swanson, Nolan, Pelham (*Swanson, Nolan, Pelham Parent Rating Scale*, *SNAP*) (Bussing et al. 2008), costuma representar o desfecho primário na imensa maioria dos ECR de TDAH. Os autores do grupo UATS/HAOC justificam que não conseguiram agrupar estudos de acordo com melhora da sintomatologia do TDAH porque

diferentes escalas foram utilizadas, o que mostra mais uma limitação - afinal, todas as escalas medem o mesmo construto e são frequentemente agrupadas através da diferença de média estandardizada (*standardised mean difference*, SMD) (Farhat et al. 2022; Cortese et al. 2018). Os autores também justificam que o uso de resposta clínica é aceitável considerando que tal desfecho foi utilizado por meta-análises prévias no campo do TDAH, mas às duas referências citadas pelos autores do grupo UATS/HAOC como exemplo representam meta-análises secundárias (Gilmore and Milne 2001; Roskell et al. 2014) frente à principal meta-análise no campo do TDAH (Cortese et al., 2018). Ainda em relação à medida de resposta clínica utilizada pelos autores, há preocupação que os resultados de ECRs sejam inflados por decisões *post hoc* para estabelecer o que seria considerado resposta/melhora clínica, dado que não há consenso na literatura sobre quais critérios o paciente com TDAH deve preencher para ser considerado como um 'respondedor' ao tratamento farmacológico. Em todo caso, em nossa experiência é interessante que a revisão sistemática considere diferentes formas de medir desfechos similares, e, no caso, tanto melhora nos sintomas de TDAH quanto melhora clínica, julgado pelo profissional de saúde sobre medidas de eficácia. No entanto, a revisão sistemática do grupo UATS/HAOC deveria ter analisado ambas medidas, e, caso apenas uma fosse necessariamente selecionada, o desfecho primário dos ECRs deveria ter sido favorecido.

3.3. Análise estatística

3.3.1. Os autores adotaram técnica de meta-análise de múltiplos tratamentos, a meta-análise em rede (Salanti 2012), para comparar metilfenidato, placebo e lisdexanfetamina dado que não há estudos que avaliaram diretamente todas as possíveis combinações de medicações. Em parte, concordamos com os autores do grupo UATS/HAOC, dado que não há estudos comparando as múltiplas formulações de metilfenidato contra lisdexanfetamina e placebo. No entanto, é importante ressaltar que as múltiplas formulações de metilfenidato, na verdade, são compostas do mesmo princípio ativo - cloridrato de metilfenidato - portanto, é pouco esperado que as formulações de longa duração de metilfenidato apresentem diferença de eficácia ou segurança em relação à formulação de liberação imediata. Assim, é possível considerar as diferentes formas de metilfenidato como um único tratamento seguindo o exemplo de Cortese et al. (2018). Neste caso, existem alguns estudos comparando metilfenidato, lisdexanfetamina e placebo, por exemplo Newcom et al. (2017) ou Coghill et al. (2013). No entanto, concordamos com os autores que é teoricamente possível que as formulações de metilfenidato apresentem diferenças em eficácia por facilidade posológica, e assim consideramos que analisá-las individualmente é justificável.

3.3.2. Entretanto, dado que os autores utilizaram a técnica de meta-análise em rede, consideramos não ser justificável incluir apenas metilfenidato, lisdexanfetamina e placebo como intervenções de interesse. A meta-análise de rede representa provavelmente o 'padrão-ouro' na síntese de evidência por permitir combinar tanto evidência direta quanto indireta na mesma análise (Salanti 2012). Por exemplo, é possível avaliar o efeito do metilfenidato contra placebo através de estudos que fizeram tal comparação diretamente, mas também indiretamente através de estudos que compararam metilfenidato contra alfa-agonistas e alfa-2 agonistas contra placebo. Assim, a inclusão apenas de estimulantes como intervenção de interesse também foi restritiva e limitou a inclusão de ECRs que provavelmente seriam elegíveis para a revisão sistemática. Particularmente, em nossa experiência, seria interessante que diferentes tratamentos farmacológicos aprovados para o TDAH em outros países e disponíveis no Brasil tivessem sido incluídos na meta-análise, com destaque para os alfa-2 agonistas/agentes noradrenérgicos. Para que a análise das comparações indiretas seja válida, é necessário que moderadores de efeito entre estudos que avaliaram diferentes combinações de tratamento (por exemplo, metilfenidato-placebo, alfa-2 agonistas-placebo, alfa-2 agonistas-metilfenidato) sejam distribuídos de maneira equivalente entre as comparações (Salanti 2012). O termo transitividade é utilizado para esse princípio. Infelizmente, estudos de psicoterapia, por exemplo, o treino parental, costumam apresentar importantes diferenças em relação a estudos de psicofarmacologia, o que dificulta sua inclusão simultânea na mesma análise (Del Giovane, Cortese, and Cipriani 2019). Entretanto, não é esperado que a inclusão de estudos com outras intervenções farmacológicas firam tal princípio. Ressalta-se que a inclusão de diferentes linhas de tratamento farmacológico possibilitaria a avaliação comparativa da eficácia de tais diferentes linhas terapêuticas disponíveis no Brasil. No momento, alfa-2 agonistas estão disponíveis no SUS e são utilizados como recurso terapêutico para o TDAH em muitas crianças que fazem tratamento na rede pública, mas são medicações de eficácia menor que os estimulantes e frequentemente são considerados 3ª linha farmacológica no manejo do TDAH.

3.4. Risco de viés dos estudos incluídos

3.4.1. Os autores do grupo UATS/HAOC consideraram a maioria dos estudos como de alto risco de viés de acordo com avaliação seguindo a ferramenta de risco de viés proposta pelo grupo da Cochrane, em sua versão 2.0 (Sterne et al. 2019). Infelizmente, os autores não providenciaram as justificativas para cada decisão. Existe razoável evidência científica de que os julgamentos da análise de risco de viés apresentam baixa concordância entre pares de revisores diferentes, por isso é fundamental que *todas* as decisões sejam feitas de maneira transparente (Hartling et al. 2013). De tal forma, era imprescindível que os autores do grupo UATS/HAOC detalhassem os critérios específicos utilizados para considerar cada domínio como 'baixo', 'alto', ou 'algumas preocupações' de risco de viés. Sem informações adicionais, algumas decisões dos autores parecem não serem justificáveis considerando as recomendações do próprio grupo da Cochrane (disponível em <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>). Abaixo, ilustraremos exemplo de problemas e inconsistências na avaliação dos autores do risco de viés, em nossa experiência com a ferramenta da Cochrane.

3.4.2. Os autores do grupo UATS/HAOC julgaram os estudos Newcom et al. (2017) e Findling et al. (2011) com algumas preocupações de risco de viés no domínio "randomização". Por outro lado, julgaram o estudo de Findling et al. (2008) como de baixo risco de viés neste domínio. Nos dois primeiros estudos, houve ocultamento adequado da sequência de randomização através de randomização central com escritório remoto e entrada de dados do paciente através de Internet (*Interactive Web-Response System*) e não houve diferenças significativas entre os grupos nas características iniciais (*baseline*) em ambos os ensaios clínicos. Assim, de acordo com as orientações da ferramenta da Cochrane, ambos estudos devem ser considerados de baixo risco de viés para o domínio de randomização mesmo que não tenham descrito como a sequência de randomização foi gerada. Por outro lado, no terceiro estudo houve menção clara do uso de sequência randômica gerada através do computador, mas não há nenhum detalhe sobre a forma de ocultamento de tal sequência. Assim, de acordo com as orientações da ferramenta da Cochrane, o estudo de Findling et al (2008) deveria ser considerado ao menos como de algumas preocupações de risco de viés para o domínio de randomização. É importante ressaltar que em nossa experiência ambos os estudos devem ser considerados de baixo risco de viés no domínio de randomização, pois, tratam-se de estudos multicêntricos financiados pela indústria farmacêutica e tais estudos frequentemente adotam procedimentos de randomização adequados mesmo que não sejam descritos de maneira clara na publicação principal. Entretanto, chamamos atenção para as *discordâncias nos julgamentos dos autores UATS/HAOC* para ressaltar que há inconsistência e falta de clareza nos julgamentos de risco de viés.

3.4.3. Outras inconsciências podem ser observadas nos demais domínios da ferramenta de risco de viés. Em relação ao domínio de desvios de intervenção, tanto o estudo Coghill et al. (2013) quanto Newcom et al. (2017) foram considerados como de alto risco de viés, mas nota-se que em ambos estudos há descrição clara de procedimentos de cegamento tanto de participantes quanto da equipe envolvida na intervenção através do encapsulamento de medicamentos para manter aparência idêntica da medicação. Em ambos os estudos, também houve adesão aos princípios de intenção de tratamento modificada (leia-se excluindo participantes com dados faltantes). Assim, ambos estudos deveriam ser considerados de baixo risco de viés nesse domínio. Em relação ao domínio de dados faltantes, o estudo de Newcom et al. (2017) apresenta altas taxas de descontinuação no estudo de doses fixas com desbalanço considerável entre os grupos (placebo 13 de 110 participantes [2.58%]; lisdexanfetamina 37 de 219 participantes [16.89%]; metilfenidato 33 de 220 participantes [15%]), inclusive se consideramos razões de descontinuação relacionadas à saúde, por exemplo, eventos adversos

(placebo 1 de 110 participantes [0.9%]; lisdexanfetamina 15 de 219 participantes [6.84%]; metilfenidato 14 de 220 participantes [6.36%]), o que determinaria ao menos alguma preocupação sobre risco de viés no estudo - no entanto, os autores do grupo UATS/HAOC consideraram tal domínio como de baixo risco de viés. Por fim, em relação ao relato seletivo de resultados, é pouco claro como alguns estudos apresentam baixo risco de viés e os demais apresentam alto risco de viés, sem nenhum grau de incerteza sobre possível risco de viés. Em nossa experiência e seguindo procedimentos adotados em outros estudos de síntese de evidência no TDAH (Cortese et al. 2018) e em outros transtornos psiquiátricos (Huhn et al. 2020), o risco alto de viés é justificado quando há clara evidência de que o desfecho principal não foi reportado conforme originalmente planejado. Para uma discussão clara de tal exemplo, recomendamos a leitura do comentário de Barber and Cipriani (2017) sobre a re-análise do estudo 329 de paroxetina contra placebo para o tratamento de depressão em crianças e adolescentes (Le Noury et al. 2015; Keller et al. 2001). Em todo caso, não é justificável considerar estudos sem protocolo ou registro em plataforma de ECRs, por exemplo, ClinicalTrials.gov; como de alto risco de viés. Ao contrário, na falta de um protocolo, é necessário que o time de revisores julgue a consistência entre os métodos descritos no artigo com os resultados apresentados no artigo, contextualizando com práticas comuns no campo. Caso contrário, fica claro que estudos antigos seriam injustamente punidos - afinal ausência de evidência não corresponde a evidência de ausência.

3.4.4. A inconsistência e falta de transparência no julgamento de risco de viés adotado pelos autores do grupo UATS/HAOC não deve ser considerada trivial. É importante ressaltar que a qualidade da evidência de eficácia foi diminuída em dois níveis devido a alto risco de viés (discutido abaixo). No entanto, conforme explanado, não é claro para nós que de fato a maioria dos estudos seja de alto risco de viés, e, portanto, é possível e provável que a qualidade da mesma evidência provida pelos autores UATS/HAOC fosse considerada como moderada ou alta caso o julgamento do risco de viés tivesse sido realizado de maneira apropriada.

3.5. Análise de evidência

3.5.1. Os autores do grupo UATS/HAOC consideraram a qualidade de evidência para melhora clínica como baixa através do uso da metodologia GRADE. No manual de orientação da GRADE (disponível em <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>) há referência sobre a subjetividade da ferramenta e a importância de justificar cada decisão com uma descrição que corrobore os procedimentos adotados. Infelizmente, novamente e de maneira similar ao observado com o risco de viés dos estudos incluídos, chamamos atenção para a falta de transparência nas decisões tomadas, que não foram justificadas pelos autores. Ainda, também existem preocupações específicas em relação ao julgamento da qualidade da evidência dos autores UATS/HAOC. Primeiro, tratando-se de uma meta-análise em rede com 5 tratamentos, portanto, 10 comparações, é confuso porque a qualidade de evidência não foi avaliada para cada comparação, ou no mínimo para cada medicamento contra placebo. Segundo, o relatório não explicita como a qualidade da evidência direta e indireta foram avaliadas antes da avaliação da estimativa da meta-análise em rede, etapa fundamental na avaliação da GRADE de meta-análise em rede. Terceiro, a qualidade de evidência foi diminuída em dois níveis por risco de viés de estudos incluídos, mas conforme discutido acima tal categorização dos estudos como de alto risco de viés foi feita de maneira inconsistente, pouco transparente, e frequentemente em discordância aos critérios preconizados pela Cochrane. Quarto, a qualidade de evidência foi diminuída em um nível por evidência indireta, com a seguinte justificativa: 'desfecho substituído para avaliação de resposta ao tratamento'. Entretanto, tal justificativa é completamente desprovida de qualquer sentido, dado que os autores literalmente utilizaram como desfecho a principal medida de melhora clínica que frequentemente é considerado como desfecho de resposta ao tratamento.

3. CONCLUSÃO

3.6. Em resumo, descrevemos acima inúmeras e graves limitações técnico-científicas acerca da revisão sistemática que levou a Conitec a não recomendar a incorporação de qualquer tratamento farmacológico para TDAH em crianças em idade escolar e adolescentes, deixando importante lacuna terapêutica para a população dependente do SUS, especialmente os mais pobres. Reforçamos a necessidade de revisão da recomendação, seja com base neste parecer e nas revisões anexas (0028066787, 0028118242), ou através de nova revisão, que seja realizada considerando a experiência de pesquisadores nos campos do TDAH e de síntese de evidência.

Autores

LUIS C. FARHAT

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aluno de doutorado no programa de pós-graduação em Psiquiatria da mesma universidade.

GUILHERME V. POLANCZYK

Professor Associado Livre-Docente de Psiquiatria da Infância e Adolescência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor e Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da FMUSP. Coordenador de Pesquisa do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordena o Núcleo de Pesquisa em Neurodesenvolvimento e Saúde Mental da USP, o Programa de Diagnóstico e Intervenções Precoces, a Enfermaria de Crianças e Adolescentes do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas. É Membro do Comitê Científico do Núcleo de Ciência pela Primeira Infância. Pesquisador nível 1D CNPq. É Co-Editor do Journal of Child Psychology and Psychiatry Advances e do Archives of Clinical Psychiatry. Membro do Editorial Board do Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry e do Journal of Child Psychology and Psychiatry. Publicou cerca de 180 artigos científicos, 30 capítulos de livros ou editoriais. Tem cerca de 25600 citações per doc e Índice H = 52 (google scholar). Em 2018 foi indicado como "Highly Cited Researcher" para a última década pela Clarivate - Web of Science (pesquisador no top 1% nas áreas em Psiquiatria e Psicologia).

LUIS AUGUSTO ROHDE

Professor Titular de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Professor da Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade de São Paulo. Atua como Chefe do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Coordenador-Geral do Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) do mesmo hospital. Foi o único Latino Americano convidado a participar da elaboração do Manual de Diagnóstico de Transtornos Mentais, 5ª edição da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5)*. Foi presidente da Federação Mundial de TDAH em dois mandatos, foi vice-presidente da International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Disciplines (IACAPAP). É vice-coordenador do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento para a Infância e Adolescência. É pesquisador na faixa mais alta do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Nacional - CNPq (nível 1A). Foi co-editor da European Child and Adolescent Psychiatry de 2005 a 2013 e editor internacional do Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry de 2008 a 2017. É editor emérito da Revista Brasileira de Psiquiatria e editor associado do Journal of Attention Disorders. Publicou cerca de 420 artigos científicos, 50 capítulos de livros ou editoriais, e é organizador ou editor de 10 livros sobre saúde mental de crianças e adolescentes no Brasil, Inglaterra, Alemanha e EUA. Tem mais de 36000 citações per doc e Índice H = 80 (google scholar). Em 2020 e 2021, foi indicado como "Highly Cited Researcher" para a última década pela Clarivate - Web of Science (pesquisador no top 1% nas áreas em Psiquiatria e Psicologia), patamar só alcançado por 19 (2020) e 22 (2021) pesquisadores no Brasil, considerando todas as áreas da ciência. Eleito pesquisador do ano na área de saúde pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul e 2º lugar na área de saúde no Brasil pelo Conselho Nacional de Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa em 2021.

Revisado e de acordo,

4. RECOMENDAÇÃO

4.1. Encaminha-se ao GAB/SAPS com vistas à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE para conhecimento e providências cabíveis.

Referências

American Psychiatric Association. 2013. 'Neurodevelopmental Disorders.' in, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (Varington, VA).

Barber, S., and A. Cipriani. 2017. 'Lessons learned from Restoring Study 329: Transparent reporting, open databases and network meta-analyses as the way forward', *Aust N Z J Psychiatry*, 51: 407-09.

Bussing, R., M. Fernandez, M. Harwood, Hou Wei, C. W. Garvan, S. M. Eyberg, and J. M. Swanson. 2008. 'Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample', *Assessment*, 15: 317-28.

Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). 2018. *Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition, Toronto*.

Chan, E., C. Zhan, and C. J. Homer. 2002. 'Health care use and costs for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: national estimates from the medical expenditure panel survey', *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156: 504-11.

Chang, Z., B. M. D'Onofrio, P. D. Quinn, P. Lichtenstein, and H. Larsson. 2016. 'Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study', *Biol Psychiatry*, 80: 916-22.

Chang, Z., P. D. Quinn, K. Hur, R. D. Gibbons, A. Sjölander, H. Larsson, and B. M. D'Onofrio. 2017. 'Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes', *JAMA Psychiatry*, 74: 597-603.

Chang, Z., P. D. Quinn, L. O'Reilly, A. Sjölander, K. Hur, R. Gibbons, H. Larsson, and B. M. D'Onofrio. 2019. 'Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Suicide Attempts', *Biol Psychiatry*.

Cipriani, A., X. Zhou, C. Del Giovane, S. E. Hetrick, B. Qin, C. Whittington, D. Coghill, Y. Zhang, P. Hazell, S. Leucht, P. Cuijpers, J. Pu, D. Cohen, A. V. Ravindran, Y. Liu, K. D. Michael, L. Yang, L. Liu, and P. Xie. 2016. 'Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis', *Lancet*, 388: 881-90.

Coghill, D., T. Banaschewski, S. Cortese, P. Asherson, D. Brandeis, J. Buitelaar, D. Daley, M. Danckaerts, R. W. Dittmann, M. Doepfner, M. Ferrin, C. Hollis, M. Holtmann, S. Paramala, E. Sonuga-Barke, C. Soutullo, H. C. Steinhausen, S. Van der Oord, I. C. K. Wong, A. Zuddas, and E. Simonoff. 2021. 'The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG)', *Eur Child Adolesc Psychiatry*: 1-25.

Coghill, D., T. Banaschewski, M. Lecendreux, C. Soutullo, M. Johnson, A. Zuddas, C. Anderson, R. Civil, N. Higgins, A. Lyne, and L. Squires. 2013. 'European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Eur Neuropsychopharmacol*, 23: 1208-18.

Conners, C. K., G. Sitarenios, J. D. Parker, and J. N. Epstein. 1998a. 'The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity', *J Abnorm Child Psychol*, 26: 257-68.

———. 1998b. 'Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity', *J Abnorm Child Psychol*, 26: 279-91.

Cortese, S., N. Adamo, C. Del Giovane, C. Mohr-Jensen, A. J. Hayes, S. Carucci, L. Z. Atkinson, L. Tessari, T. Banaschewski, D. Coghill, C. Hollis, E. Simonoff, A. Zuddas, C. Barbuti, M. Purgato, H. C. Steinhausen, F. Shokraneh, J. Xia, and A. Cipriani. 2018. 'Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis', *Lancet Psychiatry*, 5: 727-38.

Del Giovane, C., S. Cortese, and A. Cipriani. 2019. 'Combining Pharmacological and Nonpharmacological Interventions in Network Meta-analysis in Psychiatry', *JAMA Psychiatry*, 76: 867-68.

Doshi, J. A., P. Hodgkins, J. Kahle, V. Sikirica, M. J. Cangelosi, J. Setyawand, M. H. Erder, and P. J. Neumann. 2012. 'Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51: 990-1002.e2.

DuPaul, George J., Thomas J. Power, Arthur D. Anastopoulos, and Robert Reid. 1998. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation* (Guilford Press: New York, NY, US).

Faraone, S. V., T. Banaschewski, D. Coghill, Y. Zheng, J. Biederman, M. A. Bellgrove, J. H. Newcorn, M. Gignac, N. M. Al Saud, I. Manor, L. A. Rohde, L. Yang, S. Cortese, D. Almagor, M. A. Stein, T. H. Albatti, H. F. Aljoudi, M. M. J. Alqahtani, P. Asherson, L. Atwoli, S. Bölte, J. K. Buitelaar, C. L. Crunelle, D. Daley, S. Dalsgaard, M. Döpfner, S. Espinet, M. Fitzgerald, B. Franke, M. Gerlach, J. Haavik, C. A. Hartman, C. M. Hartung, S. P. Hinshaw, P. J. Hoekstra, C. Hollis, S. H. Kollins, J. J. Sandra Kooij, J. Kuntsi, H. Larsson, T. Li, J. Liu, E. Merzon, G. Mattingly, P. Mattos, S. McCarthy, A. Y. Mikami, B. S. G. Molina, J. T. Nigg, D. Purper-Ouakil, O. O. Omigbodun, G. V. Polanczyk, Y. Pollak, A. S. Poulton, R. P. Rajkumar, A. Reding, A. Reif, K. Rubia, J. Rucklidge, M. Romanos, J. A. Ramos-Quiroga, A. Schellekens, A. Scheres, R. Schoeman, J. B. Schweitzer, H. Shah, M. V. Solanto, E. Sonuga-Barke, C. Soutullo, H. C. Steinhausen, J. M. Swanson, A. Thapar, G. Tripp, G. van de Glind, W. V. D. Brink, S. Van der Oord, A. Venter, B. Vitiello, S. Walitza, and Y. Wang. 2021. 'The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder', *Neurosci Biobehav Rev*, 128: 789-818.

Farhat, L. C., J. M. Flores, E. Behling, V. J. Avila-Quintero, A. Lombroso, S. Cortese, G. V. Polanczyk, and M. H. Bloch. 2022. 'The effects of stimulant dose and dosing strategy on treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis', *Mol Psychiatry*, 27: 1562-72.

Findling, R. L., O. G. Bukstein, R. D. Melmed, F. A. López, F. R. Sallee, L. E. Arnold, and R. D. Pratt. 2008. '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: 149-59.

Findling, R. L., A. C. Childress, A. J. Cutler, M. Gasior, M. Hamdani, M. C. Ferreira-Cornwell, and L. Squires. 2011. 'Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50: 395-405.

Fletcher, J., and B. Wolfe. 2009. 'Long-term consequences of childhood ADHD on criminal activities', *J Ment Health Policy Econ*, 12: 119-38.

Gilmore, A., and R. Milne. 2001. 'Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis', *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 10: 85-94.

Groenman, A. P., T. W. P. Janssen, and J. Oosterlaan. 2017. 'Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 56: 556-69.

Hartling, L., M. P. Hamm, A. Milne, B. Vandermeer, P. L. Santaguida, M. Ansari, A. Tsertsvadze, S. Hempel, P. Shekelle, and D. M. Dryden. 2013. 'Testing the risk of bias tool showed low reliability between individual reviewers

and across consensus assessments of reviewer pairs', *J Clin Epidemiol*, 66: 973-81.

Huhn, M., A. Nikolakopoulou, J. Schneider-Thoma, M. Krause, M. Samara, N. Peter, T. Arndt, L. Bäckers, P. Rothe, A. Cipriani, J. Davis, G. Salanti, and S. Leucht. 2020. 'Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis', *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 18: 443-55.

Keller, M. B., N. D. Ryan, M. Strober, R. G. Klein, S. P. Kutcher, B. Birmaher, O. R. Hagino, H. Koplewicz, G. A. Carlson, G. N. Clarke, G. J. Emslie, D. Feinberg, B. Geller, V. Kustumakar, G. Papatheodorou, W. H. Sack, M. Sweeney, K. D. Wagner, E. B. Weller, N. C. Winters, R. Oakes, and J. P. McCafferty. 2001. 'Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 762-72.

Kirkham, Jamie J., Kerry M. Dwan, Douglas G. Altman, Carrol Gamble, Susanna Dodd, Rebecca Smyth, and Paula R. Williamson. 2010. 'The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews', *BMJ*, 340: c365.

Le Noury, J., J. M. Nardo, D. Healy, J. Jureidini, M. Raven, C. Tufanaru, and E. Abi-Jaoude. 2015. 'Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence', *BMJ*, 351: h4320.

Lichtenstein, Paul, Linda Halldner, Johan Zetterqvist, Arvid Sjölander, Eva Serlachius, Seena Fazel, Niklas Långström, and Henrik Larsson. 2012. 'Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality', *The New England journal of medicine*, 367: 2006-14.

Maia, C. R., S. F. Stella, P. Mattos, G. V. Polanczyk, C. A. Polanczyk, and L. A. Rohde. 2015. 'The Brazilian policy of withholding treatment for ADHD is probably increasing health and social costs', *Braz J Psychiatry*, 37: 67-70.

National Institute for Health and Care Excellence. 2018. 'Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management', Accessed 30 de Junho. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.

Newcorn, J. H., P. Nagy, A. C. Childress, G. Frick, B. Yan, and S. Pliszka. 2017. '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.

Pliszka, S. 2007. 'Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46: 894-921.

Polanczyk, G. V., G. A. Salum, L. S. Sugaya, A. Caye, and L. A. Rohde. 2015. 'Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents', *J Child Psychol Psychiatry*, 56: 345-65.

Posner, J., G. V. Polanczyk, and E. Sonuga-Barke. 2020. 'Attention-deficit hyperactivity disorder', *Lancet*, 395: 450-62.

Punja, S., D. Xu, C. H. Schmid, L. Hartling, L. Urchuk, C. J. Nikles, and S. Vohra. 2016. 'N-of-1 trials can be aggregated to generate group mean treatment effects: a systematic review and meta-analysis', *J Clin Epidemiol*, 76: 65-75.

Robb, J. A., M. H. Sibley, W. E. Pelham, Jr., E. M. Foster, B. S. Molina, E. M. Gnagy, and A. B. Kuriyan. 2011. 'The Estimated Annual Cost of ADHD to the U.S. Education System', *School Ment Health*, 3: 169-77.

Roskell, N. S., J. Setyawan, E. A. Zimovetz, and P. Hodgkins. 2014. '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: 1673-85.

Ruiz-Goikoetxea, M., S. Cortese, M. Aznarez-Sanado, S. Magallón, N. Alvarez Zallo, E. O. Luis, P. de Castro-Manglano, C. Soutullo, and G. Arrondo. 2018. 'Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis', *Neurosci Biobehav Rev*, 84: 63-71.

Salanti, G. 2012. 'Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool', *Res Synth Methods*, 3: 80-97.


Sibbald, B., and M. Roland. 1998. 'Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important?', *BMJ*, 316: 201.


Sterne, J. A. C., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D. R. Junqueira, P. Juni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting, and J. P. T. Higgins. 2019. 'RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials', *BMJ*, 366: 14898.


The MTA Cooperative Group. 1999. 'A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD', *Arch Gen Psychiatry*, 56: 1073-86.


Wolraich, M. L., J. F. Hagan, Jr., C. Allan, E. Chan, D. Davison, M. Earls, S. W. Evans, S. K. Flinn, T. Froehlich, J. Frost, J. R. Holbrook, C. U. Lehmann, H. R. Lessin, K. Okechukwu, K. L. Pierce, J. D. Winner, and W. Zurhellen. 2019. 'Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents', *Pediatrics*, 144.


Conflitos de interesse: Guilherme V. Polanczyk atuou como consultor/palestrante para Abbott, Aché, Novo Nordisk, Takeda e recebeu royalties da Editora Manole. Luis Augusto Rohde recebeu suporte para projetos de pesquisa ou de educação médica continuada, e/ou atuou como consultor/palestrante para Aché, Bial, Medice, Novartis/Sandoz, Pfizer/Upjohn, and Shire/Takeda nos últimos três anos. Recebeu também royalties de autoria da Oxford Press and ArtMed no mesmo período.

 Documento assinado eletronicamente por **Rafael Bernardon Ribeiro, Diretor do Departamento dos Ciclos de Vida substituto(a)**, em 19/07/2022, às 19:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Luis Augusto Paim Rohde, Usuário Externo**, em 20/07/2022, às 21:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Luis Carlos Farhat, Usuário Externo**, em 21/07/2022, às 08:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

 Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Vanoni Polanczyk, Usuário Externo**, em 21/07/2022, às 09:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

 A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028118853** e o código CRC **7CA13324**.

