

# Metilfenidato no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes

## Methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder and hyperactivity in children and adolescents

Sonia Isoyama Venancio<sup>I</sup>, Rui de Paiva<sup>II</sup>, Tereza Setsuko Toma<sup>III</sup>, José Ruben de Alcântara Bonfim<sup>IV</sup>

### Resumo

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), que deve incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais, em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Esta revisão analisou a eficácia e segurança do metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH. Fez-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados Center for Reviews and Dissemination (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde. De 54 registros, três foram selecionados para análise. Após análise destes documentos realizou-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PUBMED e EMBASE, divulgados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, porém nenhum foi selecionado para análise. As evidências científicas apontam as terapias de comportamento como primeira escolha no tratamento de crianças com TDAH até os 6 anos de idade. Acima desta idade o metilfenidato é indicado como fármaco de primeira escolha, devendo-se considerar a indicação de terapias de comportamento associadas, especialmente para crianças até os doze anos.

**Palavras-chave:** Metilfenidato, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, Crianças e Adolescentes

### Abstract

Methylphenidate is a central nervous system stimulant with more prominent effects on mental activity than in motor activity. The mode of action is not fully known, but a key action seems to be the inhibition of dopamine transport. It is indicated as part of a comprehensive program of treatment of attention deficit disorder and hyperactivity (ADHD), which should include psychological, educational and social measures, in adults and children above 6 years of age. This review assessed the efficacy and safety of methylphenidate in the treatment of children and adolescents diagnosed with ADHD. Search of bibliographic resources was carried out in December 2012 in the database Center for Reviews and Dissemination (CRD), in order to identify releases of Health Technology Assessment. From 54 entries, three were selected for analysis. After analysis of these documents was held search for randomized controlled trials in EMBASE and PubMed databases, published 1 June 2010 to 22 February 2013, but none were selected for analysis. Evidence points behavioral therapies as first choice in the treatment of ADHD in children up to 6 years old. Above this age methylphenidate is indicated as drug of choice and should be considered an association with behavioral therapies, especially for children up to twelve years.

**Keywords:** Methylphenidate, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Children and Adolescents

<sup>I</sup> Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica e diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP  
<sup>II</sup> Rui de Paiva (ruiipaiva@uol.com.br) é Médico e pesquisador colaborador do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP.  
<sup>III</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e

Diretor Técnico de Saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde (NAPATS/IS/SES-SP).  
<sup>IV</sup> José Ruben de Alcântara Bonfim (jrbonfim@isaude.sp.gov.br) é Médico sanitário e pesquisador do NAPATS/IS/SES-SP.



## Introdução

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças de idade escolar é tema de grande interesse, estimando-se que seja um dos principais motivos de encaminhamento de crianças ao sistema de saúde.<sup>16</sup> Este termo é utilizado para definir um transtorno neurobiológico de causas genéticas, que surge na infância e pode acompanhar o indivíduo por toda a sua vida. As características mais comuns são os sinais de desatenção, hiperatividade e impulsão.<sup>3,18</sup>

A primeira descrição desse distúrbio remonta ao início do século 20, tendo recebido denominações como lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, síndrome da criança hiperativa, distúrbio primário da atenção e distúrbio do déficit de atenção com ou sem hiperatividade. A atual nomenclatura passou a ser utilizada a partir de 1980, com a terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM - III) pela Academia Americana de Psiquiatria.<sup>18</sup>

O diagnóstico tem por base antecedentes do comportamento, a partir da exclusão de outras doenças ou problemas socioambientais. Os sintomas devem, obrigatoriamente, trazer algum tipo de transtorno ou impedimento para a realização de tarefas.

Existem dois principais conjuntos de critérios diagnósticos de uso corrente: um com base na Classificação

Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais, 10ª revisão - CID-10 (OMS, 1993)<sup>13</sup> e outro nos critérios do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), 4ª edição (APA, 2004).<sup>4</sup>

Segundo o DSM-IV, o TDAH inclui três subtipos: um subtipo combinado em que todos os três sinais indispensáveis ao diagnóstico estão presentes (hiperatividade, desatenção e impulsão), um subtipo com predominância de desatenção, mas não a hiperatividade ou impulsão, e um subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo no qual hiperatividade e impulsão existem, mas não a desatenção.<sup>12</sup>

Estimativas de prevalência do TDAH têm ampla variedade dentro e entre países. Segundo o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2009)<sup>12</sup> em torno de 5% das crianças e adolescentes apresentam critérios de diagnóstico do DSM-IV para TDAH, o que corresponde a 366.000 crianças e adolescentes na Inglaterra e País de Gales. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em 2007, considerou-se que aproximadamente 9,5% (5,4 milhões) de crianças e adolescentes americanos de 4 a 17 anos tinham TDAH. No Brasil, as estimativas de prevalência de TDAH em crianças e adolescentes variaram de 0,9% a 26,8% nas pesquisas realizadas.<sup>5</sup> Crianças e adolescentes do sexo masculino

são mais acometidos, em proporção de 4 a 10 meninos para 1 menina. O decurso do TDAH é muito diversificado e pode persistir em aproximadamente 50% a 70% dos casos na idade adulta.<sup>18</sup> A presença de comorbidades é um fator de confusão constante na avaliação de crianças com provável TDAH.<sup>15</sup>

O tratamento atual do TDAH inclui uma série de intervenções sociais, psicológicas, de comportamento e farmacológicas. Os estimulantes do sistema nervoso central (metilfenidato e dexamfetamina) são utilizados no tratamento da TDAH há muitos anos e, mais recentemente, a atomoxetina surgiu como opção terapêutica.

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do TDAH, que pode incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais. Seu uso é indicado em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. No Brasil o fármaco é comercializado com os nomes de fantasia de Concerta, Ritalina e Ritalina LA. As reações mais comuns ao uso de Ritalina são nervosismo, transtorno para dormir e perda de apetite.<sup>v</sup>

### Objeto

Esta revisão foi realizada para responder à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da SES-SP sobre eficácia, segurança e indicações do metilfenidato para tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH.<sup>19</sup>

### Método

Para a realização deste estudo utilizou-se como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde.<sup>10</sup> A pergunta da investigação formulou-se com base no método PICO: População (crianças e adolescentes de 4 a 17 anos com diagnóstico de TDHA), Intervenção (metilfenidato), Comparador (crianças e adolescentes sem tratamento farmacológico ou com placebo), Outcomes/resultados (sintomas principais

- medidas de desatenção, hiperatividade, impulsão, qualidade de vida, desempenho educacional, eventos adversos incluindo perda de apetite, dor de cabeça, insônia, dor de estômago e perda de peso).

Realizou-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS). De 54 registros, três foram selecionados para análise: King et al (2006),<sup>9</sup> NICE (2009)<sup>12</sup> e Charach et al (2011).<sup>7</sup> Depois da análise destes documentos fez-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PubMed e EMBASE, divulgados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, uma vez que na revisão de Charach et al foram incluídos estudos editados até 31 de maio de 2010. De 61 artigos identificados no PubMed e 53 no EMBASE, nenhum foi selecionado para análise porque realizavam comparações entre diferentes fármacos ou diferentes formulações de fármacos para o tratamento do TDAH, fugindo ao escopo desta revisão. Portanto, foram analisados um comunicado de ATS e duas revisões sistemáticas quanto à eficácia e segurança do metilfenidato para crianças e adolescentes com TDAH. No Quadro anexo são apresentados os termos utilizados para a busca.

Busca adicional foi realizada na *National Guideline Clearinghouse*<sup>vi</sup> por protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, sendo identificados quatro documentos: Dobie et al (2012),<sup>8</sup> *American Academy of Pediatrics* (2011),<sup>3</sup> *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2009),<sup>17</sup> NICE (2008).<sup>11</sup> Por meio do Google Acadêmico identificou-se a diretriz terapêutica da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011).<sup>6</sup> Busca no Portal do Ministério da Saúde não identificou protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas sobre TDAH.

### Resultados

A revisão sistemática King et al (2006)<sup>9</sup> incorporou estudos de três revisões sistemáticas anteriores e teve como intenção avaliar a efetividade clínica e o custo-efetividade de metilfenidato oral, dexamfetamina e atomoxetina em crianças e adolescentes até 18 anos

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

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

com TDAH (incluindo distúrbio hiperativo). Como nas revisões anteriores, os estudos selecionados sugerem que o metilfenidato é efetivo em reduzir a hiperatividade e melhorar a qualidade de vida em crianças. As principais conclusões foram as de que a terapia com fármacos mostrou-se superior à terapia sem eles, mas não se verificou diferenças significantes entre os vários fármacos em termos de eficácia ou eventos adversos, e os benefícios adicionais de terapia de comportamento (em combinação com terapia com fármacos) foram incertos. Quanto aos eventos adversos concluiu-se que faltam dados adequados e informativos para os três fármacos. Os autores referiram que a maioria dos estudos sobre efetividade do metilfenidato não informou adequadamente os métodos utilizados.

O NICE divulgou em 2009 um aperfeiçoamento de seu documento de 2006 sobre o uso de metilfenidato, atomoxetina e dextroanfetamina para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes.<sup>12</sup> Esta revisão incluiu 64 ECR que atendiam aos critérios de inclusão e um estudo relativo a manejo clínico e não a um fármaco específico. Os desfechos clínicos foram muito diversos, de estudo para estudo, o que dificultou a comparação entre os diferentes ensaios clínicos analisados. Quanto à comparação da eficácia entre o metilfenidato e placebo verificou-se que a maioria dos estudos já havia sido incluída no documento de 2006 e os resultados dos estudos adicionais foram consistentes com aqueles identificados na avaliação anterior. As provas advindas dos ECR sugerem que o metilfenidato é eficaz na redução de sintomas centrais do TDAH. Não houve diferenças significantes entre o metilfenidato de ação rápida e formulações modificadas, com relação à eficácia e incidência de eventos adversos.

Charach et al (2011)<sup>7</sup> realizaram revisão sistemática com meta-análise que procurou responder, entre outras perguntas, qual seria a eficácia e eventos adversos do tratamento de menores de 6 anos de idade com TDAH ou distúrbio de comportamento disruptivo. Foram realizadas buscas no MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EMBASE, PsycINFO e ERIC de 1980 a 31 de maio de 2010. As intervenções farmacológicas descritas nesta revisão incluíram: psicoestimulantes (metilfeni-

dato, dextroanfetamina, misto de sais de anfetamina); noradrenalina, inibidor seletivo da recaptação (atomoxetina); agonista alfa-2 (guanfacina de liberação prolongada). As intervenções não farmacológicas desta revisão incluíram: treinamento de comportamento para os pais (manuais destinados a ajudar os pais a gerir o comportamento da criança problema usando recompensas e consequências não punitivas); intervenções psicossociais (qualquer de uma série de intervenções visando ajudar as crianças e suas famílias por meio de terapias psicológicas e sociais, por exemplo, psicoeducacional, aconselhamento dos pais e treinamento de habilidades sociais); intervenções de comportamento (manuais destinados a ajudar os adultos a utilizar recompensas e consequências não punitivas); intervenções com base na escola, em que os professores são os principais interventores e a intervenção ocorre em uma sala de aula ou na escola. Avaliou-se a força do conjunto de provas usando o sistema GRADE modificado<sup>vii</sup>. Dos estudos incluídos, apenas um subconjunto pode ser agrupado para meta-análise. Oito estudos sobre treinamento do comportamento dos pais com 424 participantes foram classificados como de “boa” qualidade. A força global de evidência foi grande quanto à melhora do comportamento da criança. Apenas um estudo de “boa” qualidade foi selecionado para analisar o metilfenidato, com 114 pré-escolares, apresentando baixa força global de evidência quanto à melhoria do comportamento da criança. Eventos adversos foram identificados nas crianças tratadas com metilfenidato e não foram mencionados com relação ao treinamento do comportamento dos pais. O estudo incluiu também uma discussão sobre questões contextuais e fatores relacionados à prevalência subjacente e a índices de diagnóstico e tratamento. Dados de base populacional foram relativamente escassos e não havia métodos uniformes e configurações, o que interferiu na interpretação. As evidências disponíveis sugerem que a prevalência da TDAH tem menor variedade do que os índices de diagnóstico e tratamento. Os padrões de diagnóstico e tratamento parecem estar associados a fatores como lugar, período de tempo, características do paciente e ou fornecedor da assistência.

<sup>vii</sup> O sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) classifica as recomendações como fortes ou fracas e é utilizado como referência por diversas agências de regulação de saúde (www.

gradingworkinggroup.org). A qualidade das provas é apresentada pelas letras A (alta qualidade), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa). A força da recomendação é de 1 (forte) a 2 (fraca).

### Eventos adversos

Alguns eventos adversos divulgados são: dores gastrointestinais, dor de cabeça, supressão do crescimento, aumento da pressão sanguínea, desordens psiquiátricas, redução do apetite, depressão, crise de mania, tendência à agressividade, morte súbita, eventos cardiovasculares graves e excessiva sonolência.<sup>5</sup>

Aagaard e Hansen (2011)<sup>1</sup> realizaram revisão sistemática de estudos empíricos com intenção de analisar eventos adversos a fármacos aprovados para o tratamento de sintomas de TDAH em crianças. A análise envolveu estudos coletados nas bases de dados PubMed, Embase e PsycINFO até junho de 2011, a respeito de derivados de anfetaminas, atomoxetina, metilfenidato e modafinil em crianças até os 17 anos. Os 43 estudos sobre eventos adversos, reuniram 8.512 crianças, das quais 7.244 (85%) completaram o tratamento: anfetamina (1.076), metilfenidato (2.092), atomoxetina (3.127) e modafinil (949). As principais razões para perdas de sujeitos das pesquisas foram falta de eficácia do fármaco e ocorrência de eventos adversos. As crianças tinham de 4 a 17 anos (mediana 6-12 anos), sendo a maior parcela de meninos (69%). Os eventos adversos mais frequentemente informados foram diminuição do apetite, dores gastrointestinais e cefaleia. A ocorrência de eventos adversos mostrou grande variedade entre os estudos. As autoras destacam que os eventos foram descritos em ensaios de curta duração, havendo necessidade de estudos de longo prazo para avaliar a segurança desses fármacos, uma vez que eles são prescritos para tratamentos longos. Quase todos os estudos foram financiados ou receberam algum tipo de apoio de indústrias produtoras destes fármacos. Nesta revisão não se encontrou estudos sobre eventos adversos do uso de psicoestimulantes em bases de dados de sistemas de farmacovigilância de países.

As mesmas autoras analisaram notificações espontâneas registradas no banco de dados da Dinamarca, de 1998 a 2007, sobre eventos adversos do uso de psicotrópicos por crianças até 17 anos de idade.<sup>2</sup> Houve informação de 429 eventos adversos, 56% classificados como graves. Quase 20% dos eventos estavam relacionados a crianças até 2 anos de idade e 50% para adolescentes, especialmente para os antidepressivos e psicoestimulantes. Aproximadamente 60% dos eventos foram descritos em meninos. Este elevado número de eventos adversos de fármacos psicotrópicos na popula-

ção pediátrica deveria ser motivo de preocupação para os profissionais de saúde.

### Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

Em 2011, a Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>3</sup> estabeleceu um protocolo para o diagnóstico, avaliação e tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, aprimorando edições anteriores, de 2000 e 2001. A primeira diferença em relação às recomendações prévias foi a expansão da faixa etária, que era de 6-12 anos, para crianças entre 4 e 18 anos. Para a elaboração das recomendações, a AAP apoiou a criação de um subcomitê formado por médicos da atenção primária e especialistas, assim como epidemiologistas do Center for Disease Control and Prevention (CDC). A análise dos resultados relacionados com o tratamento do TDAH foi baseada nos resultados da revisão de Charach et al (2011)<sup>7</sup> e complementada por provas identificadas por revisão do CDC. A revisão incluiu questões relacionadas ao diagnóstico e tratamento, focados em três áreas: eficácia e segurança de medicamentos para crianças e adolescentes; eficácia e segurança de intervenções psicossociais e existência de terapias adicionais.

As principais conclusões foram:

- 1) Médicos da atenção primária devem avaliar TDAH em crianças/adolescentes de 4 a 18 anos que apresentem problemas de comportamento ou no aprendizado e sintomas de déficit de atenção, hiperatividade ou impulsão (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 2) O diagnóstico deve ser feito por meio dos critérios estabelecidos pelo DSM-IV, incluindo documentos de comprometimento em mais de um contexto (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 3) Médicos da atenção primária devem incluir a avaliação de outras afecções que podem coexistir com o TDAH (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 4) Médicos da atenção primária devem reconhecer que o TDAH é uma afecção crônica e que as crianças necessitam de cuidados especiais (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 5) O tratamento do TDAH vai depender da idade do paciente: para pré-escolares (4-5 anos) o tratamento de primeira escolha deve ter como base as terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores, fundamentadas por provas científicas (qualidade de prova A/forte recomendação); para crianças de 6-11 anos, deve-se prescrever fármacos aprovados para o trata-

mento do TDAH (qualidade de prova A/forte recomendação) e/ou terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores, preferentemente ambos (qualidade de prova B/forte recomendação); para adolescentes (12-18 anos) deve-se prescrever fármacos aprovados para o tratamento do TDAH (qualidade de prova A/forte recomendação) e podem recomendar terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores (qualidade de prova C), preferentemente ambos.

6) Médicos da atenção primária devem ajustar o tratamento farmacológico para TDAH para obter o máximo benefício com o mínimo de eventos adversos (qualidade de prova B/forte recomendação).

A diretriz terapêutica da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011),<sup>6</sup> refere que todos os aspectos da vida da criança (sociais, emocionais, de comportamento e escolares) devem ser tratados por meio de uma abordagem multimodal. Os fármacos são considerados aspecto importante do tratamento de TDAH, devendo-se seguir treze critérios na sua seleção: idade e variedade individual, duração do efeito, velocidade de ação do fármaco, subtipos de TDAH, perfil de sintomas comórbidos, comorbidade psiquiátrica, antecedentes do uso de medicamentos, atitudes em relação à utilização de medicamentos, acesso, problemas médicos e outros medicamentos, características associadas semelhantes aos eventos adversos dos fármacos, estimulantes combinados com outros medicamentos, atitude do médico quanto aos fármacos para TDAH.

A diretriz terapêutica elaborada por Dobie et al (2012)<sup>8</sup> para o *Institute for Clinical Systems Improvement* recomenda que a decisão de usar tratamento farmacológico seja realizada em conjunto com os pais depois de uma discussão aprofundada sobre benefícios esperados e riscos potenciais. Fatores como a idade da criança, gravidade dos sintomas e existência de comorbidade devem ser considerados. Com relação ao metilfenidato, as crianças com TDAH do tipo predominantemente desatento podem responder bem a doses reduzidas, enquanto as do tipo predominantemente hiperativo obtêm mais resposta positiva com doses moderadas a elevadas.

A diretriz terapêutica da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2009)<sup>17</sup> discute que as provas indicam os psicoestimulantes como tratamento de primeira escolha para os sintomas nucleares do TDAH em

crianças. A terapia farmacológica é recomendada para crianças em idade escolar e jovens com transtorno hiper-cinético (TDAH grave). Tratamento farmacológico associado a terapias de comportamento é recomendado para crianças em idade escolar e jovens com TDAH e sintomas de comorbidade de transtorno desafiador opositivo e / ou comportamento agressivo e para as crianças em idade escolar e jovens com TDAH e comorbidade com transtornos de ansiedade generalizada.

A diretriz terapêutica do NICE (2008)<sup>11</sup> recomenda que para crianças em idade escolar e jovens com TDAH grave, o tratamento farmacológico seja oferecido como tratamento de primeira linha. O uso de fármacos nestes casos devem sempre fazer parte de um plano de tratamento abrangente que inclui intervenções psicológicas, de comportamento, educacionais e de aconselhamento. Com relação à escolha do fármaco os profissionais de saúde devem considerar: metilfenidato para TDAH sem comorbidade significativa e para o TDAH com comorbidade de transtorno de conduta.

#### Estudos sobre custos e avaliações econômicas

A revisão sistemática de King et al(2006)<sup>9</sup> realça possíveis limitações na literatura, particularmente quanto a estimar a efetividade do tratamento, seus méritos individuais e aplicação para o serviço público. Essas limitações se originam da carência de dados disponíveis e/ou na heterogeneidade dos estudos.

No Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC (ANVISA, 2012)<sup>5</sup> analisam-se dados sobre a utilização do metilfenidato em nosso meio. O estudo utilizou informações do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), um sistema de informação de vigilância sanitária que tem cobertura nacional e registra dados de prescrição e venda de medicamentos/insumos farmacêuticos de interesse para vigilância sanitária, segundo receitas de profissionais cadastrados que são aviadas em farmácias e drogarias privadas. Os dados do SNGPC foram considerados como aproximação aceitável do consumo de metilfenidato no Brasil, tomando por base o período estudado de 2009-2011. Tomando-se o indicador dose diária definida (DDD)/1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos/dia, o aumento no consumo do fármaco foi de 164% e a estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato no país foi de 74,8%. Considerando o indicador quantidade de unidades físicas dispensadas (UFD), entre

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

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

### Recomendações

Alguns aspectos são relevantes para a tomada de decisão quanto ao uso do metilfenidato no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.

É evidente o problema de realização do diagnóstico de TDAH, em razão da diversidade de critérios existentes, da inexistência de exames complementares que possam confirmar esse diagnóstico e pelo fato de que está baseado em avaliação subjetiva (mesmo que definidos critérios e parâmetros diagnósticos) de pais, educadores e profissionais de saúde. Vale lembrar que existe uma tendência à flexibilização de critérios diagnósticos, os quais assinalam a possibilidade de classificação de diversos subtipos de transtorno.

O contexto no qual o medicamento está sendo utilizado é merecedor de atenção. A excessiva utilização de fármacos na sociedade tem sido alvo de amplo debate nos dias atuais e, certamente, o rápido e crescente uso do metilfenidato em nosso meio pode ser um reflexo desse fenômeno, o que amplia questões contemporâneas ligadas à educação de crianças e adolescentes. No caso brasileiro, os dados apresentados pelo Boletim da ANVISA (2012)<sup>5</sup> confirmam o expressivo aumento do consumo desse fármaco e a necessidade de um olhar diferente sobre os reais benefícios e riscos potenciais da utilização desse medicamento.

Deve-se considerar também os obstáculos na busca de evidências sobre a eficácia e segurança desse fármaco no tratamento do TDAH. Alguns problemas de método apontados, como as diferenças em relação à formulação, dose, duração do tratamento e diversidade de desfechos clínicos (baseados em avaliações subjetivas de pais e educadores) dificultam a avaliação dos resultados, sejam relacionados à eficácia, efetividade ou à repercussão econômica do tratamento.

Com base no levantamento bibliográfico realizado, nas ponderações apresentadas e nas evidências disponíveis, a indicação do metilfenidato para o tratamento do TDAH deveria considerar: a definição clara de critérios adotados para o diagnóstico do TDAH; a faixa etária, uma vez que as evidências científicas apontam que o metilfenidato deve ser indicado para crianças acima de 6 anos, sendo as terapias de comportamento primeira escolha de tratamento até essa idade; acima de 6 anos o metilfenidato seria a primeira escolha para o tratamento, devendo-se considerar a indicação de terapias de comportamento associadas, especialmente para crianças até os doze anos; a adequação de doses do fármaco de acordo com o tipo de transtorno, a fim de evitar/reduzir possíveis eventos adversos.

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

<sup>viii</sup> Informação obtida da Lista de fármacos para solicitação de elaboração de parecer técnico científico, da CCTIES/SES-SP, 21/11/2012.

**Quadro 1** - Apresentação da estratégia de busca

BASE DE DADOS	DATA DA BUSCA	TERMOS UTILIZADOS	RESULTADOS
CRD – Center for Reviews and Dissemination	03/12/2012	Methylphenidate and Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	54 registros 3 selecionados
PUBMED	22/02/2013	("methylphenidate"[MeSH Terms] OR "methylphenidate"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2010/06/01"[PDAT] : "2013/02/22"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	61 registros Nenhum selecionado
EMBASE	22/02/2013	Methylphenidate AND [randomized controlled trial]/lim AND[article]/lim AND(English]/lim OR [potuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py	53 registros Nenhum selecionado



### Referências

1. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Research Notes* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 25 mar 2013]; 3:176. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-3-176.pdf>
2. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 25 mar 2013]; 7:729-44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256000/pdf/ndt-7-729.pdf>
3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 25 fev 2012]; 128(5):1007-22. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/10/14/peds.2011-2654.full.pdf+html>
4. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Dornelles C, tradutor. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
5. ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Boletim de Farmacoepidemiologia* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 20 fev 2013]; 2(2):1-14. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim\\_sngpc\\_2\\_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim_sngpc_2_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES)
6. CADDRA - Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines) [monografia na internet]. 3.ed. Ontário; 2011. [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>
7. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, Diagnosis, and Treatment [monografia na internet]. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality; 2011. (Comparative Effectiveness Review, 44). [acesso em 15 dez 2012]. Disponível em: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.
8. Dobie C, Donald WB, Hanson M, Heim C, Huxsahl J, Karasov R, et al. Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents [monografia na internet]. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement; 2012. 79 p. [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=36812&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>
9. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 15 dez 2012]; 10(23). Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1023.pdf>
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3. ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80 p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
11. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [monografia na internet]. London (UK); 2008. 59 p. (Clinical guideline, n. 72). [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=14325&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>
12. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence.

- ce. Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents [monografia na internet]. London (UK); 2006. 34p. (Review of Technology Appraisal, 13). [acesso em 15 dez 2012]. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA98/Guidance/pdf/English>
13. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamentos da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.
  14. Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. Ritalin in Brazil: production, discourse and practices. *Interface: Comum Saude Educ* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 15 dez 2012];14(34):499-512. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/icse/v14n34/aop1510.pdf>
  15. Pastura G, Mattos P, Araujo APQC. Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arq Neuropsiquiatr* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 15 dez 2012];65:1078-83. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n4a/a33v654a.pdf>
  16. Santos LF, Vasconcelos LA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 15 dez 2012];26(4):717-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ptp/v26n4/15.pdf>
  17. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people: a national clinical guideline [monografia na internet]. Edinburgh (Scotland); 2009. 52p. (SIGN publication, 112). [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=15540&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22>
  18. Silva EJC. Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade em adolescentes. *Adolesc Saúde* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 15 dez 2012];2(2):25-9. Disponível em: [http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe\\_artigo.asp?id=171](http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=171)
  19. Venancio SI, Paiva R, Toma TS. Uso do metilfenidato no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA) em crianças e adolescentes: parecer técnico-científico [monografia na internet]. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 30p. [acesso em 25 mar 2013]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/ptc\\_metilfenidato.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/ptc_metilfenidato.pdf)