

LISDEXANFETAMINA COMPARADA A METILFENIDATO OU ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DE TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

LISDEXAMFETAMINE COMPARED TO METHYLPHENIDATE OR ANTIDEPRESSANTS FOR TREATMENT OF ADHD: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

NASCIMENTO, Maria Helha Fernandes¹
FERNANDES, Rosângela Mathias²
BARBOSA, Aurelio de Melo³

1 - Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br

2 - Médica com especialização em Clínica Médica, Gastropediatria e Nutrologia, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, rosangela.fernandes@goias.gov.br

3 - Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO: *Tecnologia:* Lisdexanfetamina e drogas disponíveis no SUS (metilfenidato, bupropiona, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina). *Indicação:* Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes. *Pergunta:* Lisdexanfetamina é eficaz e segura para melhoria de sintomática, comparada ao placebo e medicações disponíveis no SUS, no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH? *Métodos:* Revisão rápida de evidências (overview) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews). *Resultados:* Foram selecionadas 3 revisões sistemáticas, que atenderam aos critérios de inclusão. *Conclusão:* Lisdexanfetamina e metilfenidato são mais eficazes que placebo, e similares entre si, para reduzir sintomas em escalas de avaliação. Lisdexanfetamina e metilfenidato têm risco similar ao placebo de abandono do tratamento devido a efeitos adversos. Bupropiona não é mais eficaz que placebo para alívio sintomático. Lisdexanfetamina tem efeitos adversos de redução do apetite e insônia/ dificuldades do sono. Não foram encontradas evidências na literatura sobre os efeitos terapêuticos de amitriptilina, clomipramina e nortriptilina no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.

Palavras-chave: Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade/tratamento

farmacológico. Resultado do tratamento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT: Technology: Lisdexamfetamine and drugs available in the Brazilian Public Health System (BPHS) (methylphenidate, bupropion, amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, bupropion). **Indication:** Children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Question:** Lisdexamfetamine is effective and safe for symptomatic improvement, compared to placebo and drugs available in the BPHS, for treatment of children and adolescents with ADHD? **Methods:** Rapid response review of evidence (overview) of systematic reviews, with bibliographic search in the PUBMED database, using a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews). **Results:** 3 systematic reviews met the inclusion criteria and were selected. **Conclusion:** Lisdexamfetamine and methylphenidate are more effective than placebo, and similar to each other, to reduce symptoms on rating scales. Lisdexamfetamine and methylphenidate are not different from placebo in the risk of treatment discontinuation due to adverse effects. Bupropion is no more effective than placebo for symptomatic relief. Lisdexamfetamine has adverse effects of decreased appetite and insomnia/sleep troubles. No evidence was found in the literature about therapeutic effects of amitriptyline, clomipramine and nortriptyline for treatment of children and adolescents with ADHD.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy. Treatment Outcome. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ADHD-RS: *Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale*, escala de avaliação dos sintomas de TDAH, aplicada pelo clínico.

AMSTAR-2: Escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CGI-I: Escala *Clinical Global Impression–Improvement*.

CID: Classificação Internacional de Doenças

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

CPRS: *Conners’ Parent Rating Scale-Revised*, escala de avaliação dos sintomas de TDAH, respondida por pais e professores.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

MD: *Mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*, órgão britânico de gestão de tecnologias em saúde.

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RA: risco absoluto.

REMUME: Relação Municipal de Medicamentos Essenciais.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: Revisão sistemática(s).

SMD: *Standardised mean difference* ou diferença média padronizada

SUS: Sistema Único de Saúde.

TDAH: Transtorno de Déficit de atenção com hiperatividade

WMD: *Weighted Mean difference* ou diferença média ponderada.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) pertence à classe dos transtornos hipercinéticos, associado a uma atividade global desorganizada, incoordenada e excessivamente inquieto.¹⁻² Os sintomas iniciam-se na infância por volta de 3-4 anos de idade e persiste na vida adulta quando não tratado, sendo mais prevalente no sexo masculino, 4:1 em relação ao sexo feminino.³ A estimativa da prevalência é de que 5% das crianças e adolescentes em todo o mundo possuem diagnóstico médico de TDAH, enquanto que no Brasil as estimativas de prevalência desse transtorno variam consideravelmente de 0,9% a 26,8%, no entanto, esses dados relacionam o TDAH como um transtorno comum, o que configura uma preocupação crescente na saúde pública em todo o mundo.^{1-2, 4} A literatura traz

afirmações que o aparecimento do TDAH envolve causas multifatoriais, porém não existe clareza entre os principais fatores. Estudiosos têm debatido sobre relatos de algumas indagações como: alterações nas funções do metabolismo das catecolaminas no córtex cerebral, ou dopaminérgico inibitório e diminuição das atividades noradrenérgicas.⁴

O TDAH pode comprometer a qualidade de vida, relações interpessoais normalmente são afetadas pela presença de impulsividade, baixo rendimento escolar associado ao quadro de inquietação psicomotora frequente, e padrão persistente de desatenção além de comorbidades como transtorno opositor ou de conduta, humor alterado, ansiedade, ou pela presença de alterações psiquiátricas comuns relacionadas aos transtornos de desenvolvimento invasivo. No entanto, é necessário contextualizar minimamente a história pregressa das crianças e dos adolescentes.⁵ Para o diagnóstico de TDAH é necessário que cada sintoma ocorra frequentemente para que seja considerado positivo, ponderando a presença de pelo menos, cinco sintomas dos citados acima.⁶⁻⁷

O tratamento para TDAH, conforme diretrizes estadunidenses⁷ e britânicas⁸ inclui: para crianças em idade pré-escolar, treinamento parental em manejo de comportamento (TPMC) ou intervenções comportamentais na classe/escola (ICCE); para crianças em idade escolar, medicação associada a TPMC, ICCE e psicoterapia comportamental, nunca medicação isolada; para adolescentes (12 anos ou mais), medicação, sendo encorajada a psicoterapia e treinamento comportamental.

A ABDA⁹ (Associação Brasileira de TDAH) recomenda que o tratamento deve ser multimodal: psicoterapia comportamental, fonoterapia (se necessário), informações para os pais e professores, treinar os portadores com técnicas comportamentais específicas e medicação. Também sugere que há 6 linhas terapêuticas de medicações: a 1ª e 2ª linhas incluem os psicoestimulantes, como metilfenidato e lisdexanfetamina (anfetamínico); a 3ª linha, a atomoxetina (inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina); a 4ª e 5ª linhas, nortriptilina, imipramina e bupropiona (antidepressivos); 6ª linha, a clonidina (anti-hipertensivo adrenérgico); e 7ª linha, a modafinila (regulador do sono).⁹

Os medicamentos aprovados pela ANVISA para tratamento de TDAH são: Dimesilato de

lisdexanfetamina (Venvanse®); metilfenidato de ação curta (Ritalina®, 3 a 5 horas); metilfenidato de ação prolongada (Concerta®, 10 a 12 horas, e Ritalina LA®, 6 a 8 horas) e atomoxetina (Strattera®). As outras medicações indicadas pela ABDA são de uso *off-label*, sem indicação em bula aprovada pela ANVISA para TDAH.⁹

O mecanismo de ação das anfetaminas e do metilfenidato não está inteiramente elucidado, embora presume-se que seu efeito estimulante é pela inibição da recaptação da dopamina no núcleo estriado, o que configura impacto nos aspectos comportamentais e cognitivos.^{2,4} Dados da literatura afirmam que de 20 – 35% de pacientes são refratários e necessitam de medicamentos de outras classes como antidepressivos tricíclico (imipramina, nortriptilina e amitriptilina) em combinação com outras terapias não medicamentosas.^{2, 10}

Registro da tecnologia na ANVISA

A Lisdexanfetamina é registrada na ANVISA sob os números 106390304 (Venvanse®) ou 106390303 (Juneve®), ambos produzidos pela Takeda Pharma. Não há genéricos ou similares. Apresenta-se na forma de comprimidos de 30 mg, 50 mg ou 70 mg, acondicionados em caixas com 28 unidades, cada.¹¹

Estágio de incorporação ao SUS

Lisdexanfetamina foi avaliada pela CONITEC em 2021, para a indicação de tratamento de TDAH em crianças e adolescentes, mas não foi recomendada para ser incorporada à RENAME, portanto não é disponível no SUS.¹²

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O PCDT de TDAH, do Ministério da Saúde, encontra-se em fase de elaboração pela CONITEC, que decidiu pela não incorporação de lisdexanfetamina e metilfenidato à RENAME.¹² A RENAME¹³ inclui alguns antidepressivos (bupropiona, nortriptilina, amitriptilina) que são utilizados no tratamento de TDAH. Portanto, conforme regulação federal, no SUS não há tratamentos *on-label* disponíveis para TDAH, apenas *off-label*.

Salienta-se que alguns municípios disponibilizam o metilfenidato, que está incluído na REMUME, por exemplo, o município de Goiânia.¹⁴

No Reino Unido, o NICE⁸ recomenda do uso do metilfenidato como primeira linha de tratamento farmacológico, a partir de 5 anos de idade, e de lisdexanfetamina, como segunda linha, em casos de falha terapêutica do metilfenidato.⁸

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da lisdexanfetamina comparado a outros medicamentos disponíveis no SUS (metilfenidato, amitriptilina, nortriptilina e bupropiona), para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Lisdexanfetamina é eficaz e segura para melhoria de sintomática, comparada ao placebo e medicações disponíveis no SUS, no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH?

P: Crianças e adolescentes com TDAH

I: Lisdexanfetamina

C: Placebo, medicamentos disponíveis na RENAME (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, bupropiona) e REMUME (metilfenidato).

O: desfechos de eficácia (remissão dos sintomas, resposta terapêutica de alívio de sintomas) e de segurança e tolerabilidade (abandono de tratamento devido a eventos adversos, tipos de eventos adversos).

S: Revisão sistemática

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva *et al.*¹⁵

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) que incluíram estudos com crianças ou adolescentes de 4 a 17 anos completos, com TDAH com comparador ativo ou placebo que foram publicados nos últimos 5 anos com meta-análise e sumarizando os dados dos desfechos; revisões sistemáticas que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos publicados na literatura que estudassem os assuntos indicados no acrônimo PICO.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada nas bases PUBMED e EMBASE, em outubro de 2021. As estratégias de busca utilizadas e resultados encontrados estão descritos no **quadro 1**.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
((("Attention Deficit Disorders with Hyperactivity" OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorders" OR "Attention Deficit-Hyperactivity Disorder" OR "Hyperkinetic Syndrome" OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" OR "Minimal Brain Dysfunction" OR "ADHD") AND ("lisdexamfetamine" OR "lisdexamfetamine dimesylate" OR "Vyvanse"))) AND (systematic [sb])	17
Estratégia na base EMBASE	Resultados
('attention deficit disorders with hyperactivity' OR 'adhd'/exp OR 'adhd') AND ('lisdexamfetamine'/exp OR 'lisdexamfetamine') OR 'lisdexamfetamine dimesylate'/exp OR 'lisdexamfetamine dimesylate') AND [meta analysis] /lim AND [2016-2021] /py)	85

Fonte: próprios autores

Seleção das evidências

A busca recuperou 102 referências, que foram analisadas com a ferramenta Rayyan Systems¹⁶, com triagem e leitura de títulos e resumos para seleção de publicações para leitura integral. Depois disso, a seleção dos estudos elegíveis passou por duas etapas: (I) leitura completa dos estudos que foram selecionados, (II) exclusão dos estudos não elegíveis. Ao final, 3 estudos^{4, 10, 17} foram escolhidos para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das RS foi avaliada através da ferramenta AMSTAR-2¹⁸.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O **quadro 2** apresenta os resumos analíticos das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no **quadro 3**.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Li <i>et al.</i> ¹⁰
Objetivo	Avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos para tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.
Métodos	Foram incluídos 62 ECR (n= 12.930 participantes) de vários medicamentos, sendo 1 ECR que estudou bupropiona, 7 ECR para metilfenidato e 5 ECR para lisdexanfetamina (5 ECR), comparadas a placebo a placebo. Meta-análise de comparação direta e indireta (de rede) foram feitas para comparar as drogas entre si e com placebo. Não houve avaliação do risco de viés, nem da qualidade das evidências metodológicas. Os estudos tiveram curta duração (4 semanas de acompanhamento).
Conclusões	Nas meta-análises diretas, na avaliação através da ADHD-RS, lisdexanfetamina e metilfenidato eram estatisticamente superiores ao placebo, obtendo melhora sintomática. Na avaliação através da CPRS, lisdexanfetamina e metilfenidato também eram estatisticamente superiores ao placebo, com controle sintomático. Entretanto, bupropiona era similar ao placebo, não demonstrando eficácia para obter controle dos sintomas. Lisdexanfetamina, metilfenidato e bupropiona eram drogas com boa tolerabilidade, pois tinha risco similar ao placebo na taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos.
Limitações	A escala ADHD-RS é passível de viés quando respondida por pais (cuidadores) e professores. O tempo de seguimento nos estudos experimentais foi muito curto (menos de um mês), sendo pouco segura a extrapolação de que os efeitos persistem a médio ou longo prazo. Os ECR incluídos tinham tamanho amostral pequeno, entre outras limitações. Esta RS não avaliou o risco de viés individual dos ECR incluídos, por isto não considerou o risco de viés nas conclusões sobre os defechos.
Evidência	Qualidade ou confiabilidade baixa (conforme AMSTAR-2 ¹⁸)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Luan <i>et al.</i> ¹⁷
Objetivo	Avaliar a eficácia e tolerância dos medicamentos: lisdexanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, cloridrato de clonidina, guanfacina e bupropiona no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.
Métodos	Incluiu 73 ECR (n= 15.025 participantes). O placebo foi considerado grupo controle na maioria dos ECR. O cegamento duplo foi adotado na maioria dos ensaios, mas haviam 7 ensaios não mascarados (abertos). Foram feitas meta-análise de comparação direta e meta-análise de rede. O risco de viés dos ECR foi avaliado através do RoB. O tempo de seguimento era curto, geralmente de 4 semanas de duração.
Conclusões	<p>Conforme resultados das meta-análises de rede, lisdexanfetamina e metilfenidato eram superiores ao placebo no efeito sobre a ADHD-RS (controle de sintomas), efeito esse que era clinicamente significativo. Comparados entre si, lisdexanfetamina e metilfenidato não apresentavam diferenças estatísticas de efeito sobre ADHD-RS. Resultados sobre bupropiona não foram apresentados porque o único ECR disponível não utilizava ADHD-RS.</p> <p>Lisdexanfetamina, metilfenidato e bupropiona não diferiam do placebo na taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos, sendo bem toleradas.</p>
Limitações	<p>Os ECR incluídos tinha várias limitações metodológicas, como tamanho amostral pequeno e falta de comparação direta entre medicamentos, que pode ter levado a viés de publicação na RS. A maioria dos estudos comparavam droga a placebo, carecendo comparação direta entre fármacos.</p> <p>Diferenças entre os ECR na amostragem, características demográficas (média de idade, razão entre gêneros) pode ter afetado a acurácia de meta-análise de rede.</p> <p>Apesar que a RS avaliou o risco de viés individual dos ECR incluídos, o resultado não foi apresentado ou discutido nas conclusões sobre os defechos.</p>
Evidência	Moderada qualidade ou confiabilidade (conforme AMSTAR-2 ¹⁸)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Punja et al.⁴
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.
Métodos	A RS incluiu 23 ECR (n= 2.675 crianças e adolescentes de 3 a 17 anos). Todos os estudos compararam anfetaminas (dexanfetamina, lisdexanfetamina, sais mistos de anfetamina) ao placebo. Foram elaboradas várias meta-análises de comparação direta. O risco de viés dos estudos incluídos foi feito através do RoB e a certeza das evidências foi avaliada através do sistema GRADE.
Conclusões	Lisdexanfetamina era superior ao placebo no desfecho de eficácia, pois alcançava maior proporção de pacientes que respondiam ao tratamento (redução sintomática) na escala CGI-I. Comparada ao placebo, lisdexanfetamina promovia maior incidência de efeitos adversos de redução do apetite e insônia/ dificuldades do sono. Não diferia do placebo nas taxas de eventos adversos de dor abdominal, cefaleia, náuseas/ vômitos.
Limitações	Não foram contabilizados os resultados de ECR cruzados nas meta-análises, devido à fórmula de cálculo de SMD, gerando resultados menos precisos. As meta-análises de eventos adversos raros devem ser interpretadas com cautela pelos potenciais vieses dos métodos de meta-análise utilizados (inclusive Mantel-Haenszel), que tem desempenho ruim com eventos raros. Não foi possível aplicar um teste de viés de publicação, o que pode ter levado a uma superestimação de efeitos de tratamento. A exclusão de um potencial estudo publicado em outro idioma (diferente do inglês) pode ter enviesado os resultados. As comparações de subgrupos são baseadas em observações e não comparações aleatórias e, portanto, não devem ser interpretadas como provas conclusivas.
Evidência	Alta qualidade ou confiabilidade (conforme AMSTAR-2 ¹⁸)

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹⁸																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Li et al. ¹⁰	S	N	S	SP	S	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	Baixa
Luan et al. ¹⁷	S	S	S	S	S	S	S	P	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderada
Punja et al. ⁴	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Foram encontradas na literatura científica apenas RS que incluíam ECR que estudaram lisdexanfetamina, metilfenidato e bupropiona, comparados a placebo. RS de ECR que abordavam as outras drogas da RENAME (amitriptilina, clomipramina e nortriptilina) não estavam disponíveis nas bases de dados pesquisadas.

O estudo de Li et al.¹⁰ foi classificado como de confiabilidade baixa, conforme avaliação do AMSTAR-2, e incluiu 62 ECR (n= 12.930 participantes) de vários medicamentos, inclusive: bupropiona (1 ECR), metilfenidato (7 ECR) e lisdexanfetamina (5 ECR), todos comparando as drogas a placebo. Os instrumentos utilizados para avaliar o controle sintomático, como desfecho de eficácia, foram as escalas ADHD-RS e CPRS. As evidências foram sintetizadas em meta-análise, de comparação direta entre droga e placebo, e meta-análise de rede (comparação indireta entre medicamentos). Não houve avaliação do risco de viés, nem da qualidade das evidências metodológicas. Os ECR clínicos tiveram curta duração, de 2 a 7 semanas de seguimento, a maioria de 4 semanas de seguimento.¹⁰

Nas meta-análises diretas, na avaliação através da ADHD-RS (o estudo de bupropiona não utilizou essa escala), lisdexanfetamina (WMD= -1,39 [-1,8; -0,98] IC95%; 5 ECR; $i^2= 89,1\%$, alta heterogeneidade) e metilfenidato (WMD= -0,87 [-1,14; -0,6] IC95%; 4 ECR; $i^2= 72,9\%$, alta heterogeneidade) eram estatisticamente superiores ao placebo, obtendo melhora sintomática. Na avaliação através da CPRS, lisdexanfetamina (WMD= -12,65 [-13,9; -11,4]

IC95%; 1 ECR) e metilfenidato (WMD= -3,10 [-5,73; -0,46] IC95%; 3 ECR; $i^2= 99,3\%$, alta heterogeneidade) eram estatisticamente superiores ao placebo, mas bupropiona era similar ao placebo (WMD= -0,13 [-0,52; +0,27] IC95%; 1 ECR). Portanto, bupropiona não demonstrou ser mais eficaz que placebo para obter redução dos sintomas.¹⁰

Quanto a desfechos de segurança e tolerabilidade, lisdexanfetamina (OR= 1,67 [0,79; 3,55] IC95%; 5 ECR; $i^2= 0\%$, baixa heterogeneidade), metilfenidato (OR= 1,05 [0,50; 2,22] IC95%; 7 ECR; $i^2= 1,9\%$, baixa heterogeneidade) e bupropiona (OR= 2,72 [0,31; 24,16] IC95%; 1 ECR) não eram diferentes do placebo na taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos. Os resultados sugerem que as 3 drogas são bem toleradas pelos pacientes.¹⁰

A RS de Luan et al.¹⁷, considerada como tendo moderada confiabilidade na avaliação do AMSTAR-2, incluiu 73 ECR (n= 15.025 participantes) de várias drogas, entre elas: bupropiona (1 ECR), metilfenidato (9 ECR) e lisdexanfetamina (4 ECR), comparadas a placebo, além de 3 ECR que comparavam metilfenidato a lisdexanfetamina. Apenas a ADHD-RS foi considerada no desfecho de eficácia (melhoria sintomática). A RS apresentou meta-análise de comparação direta e meta-análise de rede. Houve avaliação do risco de viés através do RoB, da colaboração Cochrane. Ressalta-se que os ECR incluídos tiveram curto tempo de seguimento, na maioria de 4 semanas de duração.¹⁷

Na meta-análise de rede do desfecho de eficácia (alívio sintomático mensurado pela através da ADHD-RS), lisdexanfetamina (MD= 10,39 [5,29; 15,51] IC95%) e metilfenidato (MD= 7,23 [3,87; 10,58] IC95%) obtinham maior efeito que o placebo, que era estatisticamente e clinicamente significativa,¹⁷ pois os valores eram superiores à MCID da ADHD-RS, que é de 5,2 a 7,7 pontos¹⁹. Já quando comparados entre si, lisdexanfetamina e metilfenidato (MD= 3,16 [-2,17; +8,50] IC95%; 5 ECR) não apresentavam diferenças estatísticas. Assim, lisdexanfetamina e metilfenidato tem efeito terapêutico similar entre si.¹⁷

Também a meta-análise de rede sugere que lisdexanfetamina (OR= 1,38 [0,64; 3,00] IC95%), metilfenidato (OR= 1,31 [0,79; 2,25] IC95%) e bupropiona (OR= 3,60 [0,34; 130,00] IC95%) são bem tolerados, pois não diferiam do placebo na taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos.¹⁷

O estudo da Colaboração Cochrane⁴ foi avaliado, no AMSTAR-2, como RS de confiabilidade alta. Incluiu 23 ECR (8 ensaios de grupos paralelos e 15 ensaios cruzados), com 2.675 crianças e adolescentes de três a 17 anos, que estudaram anfetaminas (dexanfetamina, lisdexanfetamina, sais mistos de anfetamina) comparadas a placebo no tratamento de TDAH. A RS avaliou o risco de viés dos estudos incluídos através do RoB e a certeza das evidências através do sistema GRADE.⁴

Em tempo de seguimento de 7 a 28 dias, as anfetaminas eram superiores ao placebo para obter redução na pontuação da ADHD-RS, com redução de sintomas (SMD= 0,84 [1,32; 0,36] IC95%; grande tamanho de efeito; n= 813 participantes; 3 ECR; $i^2= 88\%$, alta heterogeneidade; muito baixa certeza da evidência no GRADE). Também as anfetaminas eram superiores ao placebo, pois alcançavam maior proporção de pacientes que respondiam ao tratamento na escala CGI-I (anfetaminas RA= 60,5%; placebo RA=18,7%; RR= 3,36 [2,48; 4,55] IC95%; n= 2207 participantes; 9 ECR; $i^2= 72\%$, alta heterogeneidade; muito baixa certeza da evidência no GRADE). Em análise de subgrupo, lisdexanfetamina era superior ao placebo na proporção de pacientes que respondiam ao tratamento na escala CGI-I (anfetaminas RA= 72,2%; placebo RA= 20,5%; RR= 3,62 [2,04; 6,41] IC95%; n= 1065 participantes; 4 ECR; $i^2= 87\%$, alta heterogeneidade; muito baixa certeza da evidência no GRADE).⁴

Lisdexanfetamina, comparada ao placebo, promovia maior incidência dos seguintes efeitos adversos: redução do apetite (RR= 9,83 [5,08; 19,02] IC95%; n= 1081 participantes; 4 ECR; $i^2= 0\%$, baixa heterogeneidade) e insônia/ dificuldades do sono (RR= 5,91 [2,84; 12,29] IC95%; n= 1081 participantes; 4 ECR; $i^2= 0\%$, baixa heterogeneidade). Para outros eventos adversos, lisdexanfetamina não diferia do placebo: dor abdominal (RR= 1,29 [0,76; 2,19] IC95%; n= 769 participantes; 3 ECR; $i^2= 0\%$, baixa heterogeneidade); cefaleia (RR= 1,07 [0,73; 1,57] IC95%; n= 1077 participantes; 4 ECR; $i^2= 6\%$, baixa heterogeneidade); náuseas/vômitos (RR= 1,48 [0,61; 3,61] IC95%; n= 927 participantes; 4 ECR; $i^2= 54\%$, moderada heterogeneidade).⁴

As evidências de estudos experimentais sumarizados nas revisões sistemáticas incluídas nesta

revisão de resposta rápida sugerem que lisdexanfetamina e metilfenidato tem efeitos similares entre si em tratamento de curto prazo (1 mês), tanto para os desfechos de eficácia (controle de sintomas) e tolerabilidade (taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos). A literatura carece de estudos experimentais que demonstrem os efeitos de tratamento de longo prazo (um ano ou mais) com essas duas drogas. Apesar disto, lisdexanfetamina e metilfenidato são medicações com uso indicado em bula, com registro na ANVISA e demais agências internacionais de controle sanitário.^{4, 10, 17}

Também as evidências de estudos experimentais sobre bupropiona eram limitadas, pois havia apenas um ECR disponível na literatura, que foi incluído nas RS, com tamanho amostral pequeno, qualidade metodológica limitada e não conseguiu demonstrar eficácia superior ao placebo, com efeito de controle sintomático do TDAH.^{10, 17}

Não foram encontradas evidências de RS de ECR sobre os efeitos de tratamento com os antidepressivos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina) para crianças e adolescentes com TDAH. Portanto, o uso *off-label* de bupropiona, amitriptilina, clomipramina e nortriptilina no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes não é suportado por evidências de estudos experimentais.

Sugere-se que os PCDT do SUS, seja a nível nacional, estadual ou municipal, sigam as recomendações de diretrizes britânicas e norte-americanas, com tratamento multimodal (psicoterapia, treinamento parental e escolar, farmacoterapia) para crianças e adolescentes com TDAH. Para os casos que houver uso de medicamentos, que seja metilfenidato, como primeira escolha, e lisdexanfetamina, como segunda escolha.

CONCLUSÃO

Evidências de baixa a moderada confiabilidade metodológica sugerem que, em tratamento de curto prazo: lisdexanfetamina e metilfenidato são mais eficazes que placebo e similares entre si, para obter melhora em escalas de avaliação sintomática da TDAH em crianças e adolescentes; as duas drogas têm boa tolerabilidade, pois apresentam risco similar ao placebo na taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos; bupropiona não apresenta efeito

de alívio sintomático superior ao placebo.

Evidências de alta confiabilidade indica que tratamento de curto prazo com lisdexanfetamina, comparado a placebo, resulta em maior proporção de pacientes que respondem ao tratamento, com redução de sintomas, triplicando a chance de resposta terapêutica (muito baixa certeza de evidência na avaliação GRADE). Lisdexanfetamina tem os efeitos adversos de redução do apetite e insônia/ dificuldades do sono.

Não foram encontradas evidências sobre os efeitos terapêuticos de amitriptilina, clomipramina e nortriptilina no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os 3 autores (Maria Helha, Rosângela e Aurélio) não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Tamminga HGH, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2016;46(9):1791–807. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0033291716000350>.
2. Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017;26(8):875–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-017-0962-6>.
3. Man KKC, Ip P, Chan EW, Law S-L, Leung MTY, Ma EXY, et al. Effectiveness of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Physical Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *CNS Drugs* [Internet]. 2017;31(12):1043–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-017-0485-1>.
4. Punja S, Shamseer L, Hartling L, Urichuk L, Vandermeer B, Nikles J, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;2:CD009996. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009996.pub2>.

5. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 Jun;178:149–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.006>.
6. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018;27(10):1335–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1125-0>.
7. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2019;144(4):e20192528. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>.
8. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. London: NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2018. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng87.
9. ABDA Associação Brasileira do Déficit de Atenção. Tratamento [Internet]. Rio de Janeiro: ABDA; 2017. p. 1. Available from: <https://tdah.org.br/tratamento/>.
10. Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2022 Mar 25];54(9):6655–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0179-6>.
11. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25242>.
12. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2022 Mar 25]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf.
13. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>.
14. Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia. REMUME – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais [Internet]. Goiânia; 2020 [cited 2022 Mar 25]. p. 1–31. Available from: https://saude.goiania.go.gov.br/_servicos/remume-relacao-municipal-de-medicamentos-

[essenciais/](#).

15. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
17. Luan R, Mu Z, Yue F, He S. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2022 Mar 25];8:229. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00229>.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku I M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
19. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Appendix 5 Validity of outcome measures. In: CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, editor. Guanfacine Hydrochloride Extended Release (Intuniv XR) Tablets: For the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. Ottawa; 2015 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349436/>.