

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ARIPIRAZOL COMPARADO A MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO RÁPIDA**

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ARIPIRAZOLE COMPARED TO OTHER MEDICINES AVAILABLE IN BRAZILIAN PUBLIC HEALTH FOR TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY: RAPID REVIEW

FRANÇA, Ellia Christinne de Lima<sup>1</sup>  
LIMA, Edmila Lucas de<sup>2</sup>  
NASCIMENTO, Lais Cardoso<sup>3</sup>

1. Fonoaudióloga, doutora, Secretaria de Estado da Saúde de Goiás SES-GO, [ellia.franca@goias.gov.br](mailto:ellia.franca@goias.gov.br).
2. Enfermeira, Doutoranda em Enfermagem. Mestre em atenção à saúde. Especialista em Economia da Saúde. Analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-GO, [edmiladelima@gmail.com](mailto:edmiladelima@gmail.com).
3. Enfermeira, mestre e doutoranda, especialista em Gestão em Saúde, urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva (UTI), docente da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás SES-GO, docente convidada da Faculdade Evangélica de Goianésia, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO e servidora pública da SMS de Edéia-GO, [lais\\_cardoso99@hotmail.com](mailto:lais_cardoso99@hotmail.com)

### **RESUMO**

**Tecnologia:** Aripiprazol. **Indicação:** Tratamento de transtorno de *déficit* de atenção com hiperatividade em crianças e adolescentes. **Pergunta:** O aripiprazol é mais eficaz e tolerável que os medicamentos disponíveis no SUS (bupropiona e antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina, risperidona) para o tratamento de transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes? **Métodos:** Revisão rápida de evidências de ensaios clínicos randomizados com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, PsycInfo, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica dos ECR foi avaliada com a escala PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*). **Resultados:** Foram selecionados dois estudos clínicos randomizados, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** As evidências demonstraram tanto o aripiprazol quanto a risperidona apresentam redução dos sintomas emocionais de *déficit* de atenção e hiperatividade mediante avaliação das escalas e ambas apresentaram taxa de abandono de tratamento devido a efeitos adversos e não se mostraram uma opção econômica.

**Palavras-chave:** Transtorno de *déficit* de atenção com hiperatividade; Antidepressivos; Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** Aripiprazole. **Indication:** Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. **Question:** Is aripiprazole more effective and tolerable than drugs available in the SUS (bupropion and antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, clomipramine, risperidone) for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents? **Methods:** Rapid review of evidence of randomized clinical trials with a bibliographic search done in PUBMED, EMBASE, Cochrane Library and PsycInfo databases using a structured search strategy. The methodological quality of the randomized clinical trials was evaluated with the PEDro scale (Physiotherapy Evidence Database). **Results:** Two randomized clinical studies were selected, which met the inclusion criteria. **Conclusion:** The evidence showed that both aripiprazole and risperidone present a reduction in the emotional symptoms of attention deficit and hyperactivity according to the scales and both presented a rate of abandonment of treatment due to and adverse effects and did not prove to be an economical option.

**Keywords:** Attention deficit disorder with hyperactivity; Antidepressants; Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**ADHD-RS:** *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale.*

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**APA PsycInfo:** Banco de dados de resumos de literatura no campo da psicologia. É produzido e distribuído pela *American Psychological Association.*

**CMED:** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

**CGAS:** *Children's Global Assessment Scale.*

**CPRS:** *Conners Parent Rating Scale.*

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

**DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition.*

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

**EMBASE:** *Biomedical literature database.*

**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.

**QALY:** *Quality-adjusted Life Year.*

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RS:** revisão(ões) sistemática(s).

**SMD:** *Standardized mean difference* ou diferença média padronizada

**SDQ:** *Strengths and Difficulties Questionnaire.*

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**TDAH:** transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

## INTRODUÇÃO

### Contexto

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento, multifatorial, detectado na infância. Caracteriza-se por déficit no desenvolvimento, no qual traz prejuízos em diferentes domínios de integração social (pessoal, social, acadêmico ou profissional). Os principais sintomas identificados, em níveis elevados e inconsistentes com a idade, envolvem desatenção e desorganização, hiperatividade e impulsividade.<sup>1-4</sup>

Os indivíduos com TDAH apresentam dificuldades acentuadas em concluir tarefas, resolver problemas, manter a atenção e a memória de trabalho, planejar, permanecer sentado, inibir movimentos ou respostas inadequadas<sup>2,3</sup> e ainda, um maior risco de desenvolver transtornos do humor (unipolar ou bipolar), transtorno de personalidade *borderline* e antissocial.<sup>5</sup> De acordo com o DSM-5, o TDAH pode ser classificado, tendo em vista a quantidade de manifestações clínicas encontradas, em três subtipos: 1) predominantemente desatento; 2) predominantemente hiperativo-impulsivo; 3) combinado, apresentando sintomas hiperativos-impulsivos e desatentos.<sup>3</sup>

A prevalência mundial de TDAH em crianças e adolescentes é em torno de 3% a 8%<sup>5-7</sup>, sendo maior no sexo masculino<sup>8</sup>, e na idade adulta, entre 2,5% a 3%. No Brasil, estima-se uma prevalência de TDAH em 7,6% em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos, 5,2% nos indivíduos entre 18 e 44 anos e 6,1% nos indivíduos maiores de 44 anos.<sup>6,7</sup>

O tratamento recomendado do TDAH em crianças e adolescentes deve ser multimodal, tratamento farmacológico e não farmacológico.<sup>4,6,8</sup> O tratamento não-farmacológico envolve a psicoterapia, intervenções cognitivas e comportamentais<sup>4,6,9</sup>, apoio educacional, orientações aos pacientes e familiares.<sup>4,6</sup>

De acordo com entidades internacionais e nacionais, o tratamento farmacológico em crianças e adolescentes com TDAH baseia-se no uso de medicação estimulante do sistema nervoso central como primeira linha terapêutica, incluindo o cloridrato de metilfenidato de curta duração e o

lisdexanfetamina.<sup>4,8-10</sup> Caso o primeiro estimulante não tenha obtido o resultado esperado, recomenda-se o segundo estimulante atomoxetina e posteriormente antidepressivos como imipramina, nortriptilina ou bupropiona.<sup>4</sup> Recentemente, o Consenso Internacional da Federação Mundial de TDAH reforçou e estabeleceu como tratamento do TDAH, os estimulantes (metilfenidato e anfetamina) ou não estimulantes (atomoxetina, liberação prolongada guanfacina e clonidina de liberação prolongada).<sup>8</sup>

Em maio de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)<sup>6</sup> não recomendou a incorporação dos medicamentos metilfenidato e lisdexanfetamina para tratamento de crianças e adolescentes com TDAH, considerando que há fragilidade nas evidências relacionadas a eficácia e a segurança destes para o tratamento de TDAH.

Diante disso, os antipsicóticos de segunda geração surgem como opção terapêutica no tratamento para o TDAH, principalmente, na redução dos sintomas, como impulsividade<sup>11</sup>, agressividade<sup>12</sup>, déficit de atenção e hiperatividade e irritabilidade.<sup>11-13</sup> Nessa categoria, os medicamentos mais prescritos são: aripiprazol e a risperidona.<sup>12</sup> O aripiprazol é um medicamento agonista parcial do receptor D2 de dopamina e receptor 5HT1A serotonina e antagonista do receptor 5HT2A da serotonina, por isto é menos susceptível a induzir sintomas extrapiramidais e elevar os níveis séricos de prolactina do que outros antipsicóticos devido a apresentar maior afinidade para receptores de dopamina D2 em comparação com dopamina endógena. Ainda, é considerado um estabilizador do sistema dopaminérgico.<sup>11</sup>

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

Aripiprazol é um medicamento genérico indicado para tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar, que possui 09 registros ativos na ANVISA, sendo que o registro do medicamento de referência encontra-se cancelado. Dentre os registros de medicamentos genéricos nº 105730661.<sup>14</sup> Apresentação é em comprimido e a dose de início e a dose alvo recomendadas para aripiprazol é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia. O preço máximo de venda ao consumidor com ICMS de 17% variava de R\$ 79,06 a R\$ 3.100,28, conforme tabela da CMED.<sup>15</sup>

## **Estágio de incorporação ao SUS**

Aripiprazol não foi avaliado pela CONITEC, para a indicação de tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, e não consta na RENAME, portanto não é disponível no SUS.

## **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

O Consenso Brasileiro não insere o aripiprazol como uma opção para tratamento do TDAH. Igualmente o PCDT de TDAH do SUS, elaborado pelo Ministério da Saúde.

## **Objetivo**

Analisar as evidências científicas dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade do aripiprazol em comparação com medicamentos disponíveis no SUS, para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes.

## **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

O aripiprazol é mais eficaz e tolerável que os medicamentos disponíveis no SUS (bupropiona, risperidona e antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina) para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes?

**P:** Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em pacientes crianças e adolescentes.

**I:** Aripiprazol.

**C:** Medicamentos disponíveis no SUS (bupropiona, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina, risperidona)

**O:** Eficácia (redução da irritabilidade, hiperatividade, agressividade e impulsividade, melhora da função cognitiva, minimização de incapacidade, qualidade de vida), custo-efetividade, segurança (tolerabilidade ao medicamento; taxa de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais; eventos adversos: baixo propensão a efeitos colaterais extrapiramidais, cefaléia, ganho de peso, ou sedação).

**S:** Revisão sistemática com meta-análise e/ou ensaios clínicos randomizados.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no contexto de avaliação de tecnologias em saúde, elaborada para facilitar a tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva *et al.*<sup>16</sup>

### **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança de aripiprazol no tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes; estudos recentes, que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos disponíveis na literatura; estudos com meta-análise, resumindo os dados dos desfechos e comparando direta ou indiretamente os antidepressivos entre si e com placebo ou com os medicamentos disponíveis no SUS (bupropiona, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina, risperidona).

Os critérios de exclusão foram: estudos que incluíram o aripiprazol com outras condições psiquiátricas como: distúrbios alimentares e comportamentais, Tiques, Síndrome de *Tourette e/ou* com TDAH associado a outros transtornos como: transtorno de conduta, transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar ou transtorno do espectro do autismo. Não houve restrições quanto aos idiomas e dosagem.

### **Definição da estratégia e realização da busca**

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED, EMBASE, Cochrane Library e PsycInfo (APA), em outubro de 2022, conforme o quadro 1 (próxima página).

### **Seleção das evidências**

A pesquisa recuperou 316 registros. Durante a leitura e análise de título e resumo, identificou-se ausência de revisões sistemáticas que contemplavam os critérios de elegibilidade. Diante

disso, foi necessária a recuperação de estudos primários (ensaios clínicos randomizados). Foram encontrados e incluídos dois estudos que atendiam aos critérios. Os estudos foram inteiramente lidos e analisados para compor a revisão rápida.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
<i>((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[MeSH Terms] OR "ADDH"[All Fields] OR "attention deficit disorder*"[All Fields] OR "attention deficit hyperactivity disorder*"[All Fields] OR "Hyperkinetic Syndrome"[All Fields] OR "Minimal Brain Dysfunction"[All Fields]) AND ("Aripiprazole"[MeSH Terms] OR "Aripiprazole"[All Fields] OR "abilify"[All Fields] OR "aripiprazol"[All Fields] OR "aripiprazole s"[All Fields]))) AND (meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter])</i>	11
Estratégia na base EMBASE	Resultados
<i>('aripiprazole'/exp OR aripiprazole) AND 'attention deficit hyperactivity disorder':ab,ti AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)</i>	234
Estratégia na base Cochrane Library	Resultados
<i>"Aripiprazole" AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"</i>	14
Estratégia na base PsycInfo (APA)	Resultados
<i>Any Field: "Aripiprazole" AND Any Field: "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"</i>	57

Fonte: os próprios autores

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada por dois revisores utilizando a escala PEDro<sup>17</sup>, para ECRs.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico dos ECR incluídos. A avaliação da qualidade metodológica de cada ECR é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características dos Estudos Clínicos Randomizados (ECR) incluídos

Estudo	Razjouyan <i>et al.</i> <sup>13</sup>
Objetivo	Avaliar e comparar a eficácia e segurança de dois antipsicóticos atípicos, risperidona e aripiprazol em crianças com TDAH menores de seis anos de idade.
Métodos	<p>Ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado em ala psiquiátrica em unidade hospitalar do Irã que incluiu 48 crianças de 3 a 6 anos com diagnóstico de TDAH. Entretanto apenas 34 receberam tratamento com aripiprazol ou risperidona aleatoriamente por 12 semanas. As medidas de acompanhamento, de pelo menos 1 exame, incluíram CGAS, ADHD-RS, CPRS e lista de verificação de efeitos colaterais. Para avaliar a diferença entre os dois grupos (da linha de base), foram utilizados o teste de <i>Mann-Whitney</i>, qui-quadrado e teste <i>t student</i>.</p> <p>A dose foi ajustada individualmente para eficácia e tolerabilidade ideais. O primeiro grupo tomou risperidona mais aripiprazol como placebo. A dose inicial foi de 0,25 mg de risperidona e 1/4 de aripiprazol placebo. A cada duas semanas houve ajuste em 0,25 mg de risperidona feito e 1/4 da pílula de placebo de acordo com a criança resposta ou observando os efeitos colaterais. A dose máxima de A risperidona foi de 1 mg/dia por via oral e um comprimido de aripiprazol placebo. No segundo grupo, a dosagem inicial de aripiprazol foi de 1,25 mg por dia e aumentou 1,25 mg a cada duas semanas, dependendo da resposta da criança ou dos efeitos colaterais observados. A dose máxima de aripiprazol foi 5 mg uma vez ao dia por via oral e um comprimido completo de risperidona placebo.</p>
Conclusões	<p>Os resultados apontam que tanto a risperidona quanto o aripiprazol são eficazes no desempenho geral e na redução dos sintomas do TDAH, e bem toleradas no tratamento de crianças com TDAH menores de 6 anos, não havendo diferença significativa entre as duas drogas. Não houve diferenças significativas para idade, sexo, história prévia de problemas de saúde física e tratamento anterior de TDAH.</p> <p>A diferença da pontuação total de TDAH no início do estudo não foi significativa entre os dois grupos (<math>p = 0,351</math>). Os subgrupos de desatenção e hiperatividade/impulsividade foram analisados separadamente. Os resultados revelaram que após 12 semanas do estudo, ambos os medicamentos mostraram melhorias distintas nos escores de TDAH RS (<math>p &lt; 0,001</math>), CPRS (<math>p &lt; 0,001</math>) e CGAS (<math>p &lt; 0,001</math>). No grupo aripiprazol, a pontuação diminuiu de 27,3 (<math>\pm 6,6</math> para 14 <math>\pm 7,9</math>) (ES = 1,72, <math>p &lt; 0,001</math>) e no grupo risperidona de 29<math>\pm</math>6,4 para 16,9<math>\pm</math>7,4 (ES = 1,80, P &lt; 0,001). Na 12<sup>a</sup> semana, os sintomas de TDAH diminuíram significativamente nos grupos risperidona e aripiprazol.</p> <p>Os efeitos colaterais são mínimos, sem relato de problemas sérios em para ambos os grupos. O efeito inicial do aripiprazol em crianças mostrou-se mais precoce reduzindo todas as subescalas na 2<sup>a</sup> semana, em comparação com a risperidona. Os efeitos colaterais mais comuns no grupo risperidona foram: pânico (20%), náusea e vômito (20%), enquanto no aripiprazol foram relatados aumento do apetite (25%), sonolência (15%) e irritabilidade (15%).</p>
Limitações	Número de crianças neste estudo foi limitado e a curta duração do tratamento (3 meses), não possibilitou avaliar a possível tolerabilidade aos efeitos colaterais a longo prazo.
Evidência	Pontuação 6 /11 (PEDro <sup>17</sup> )

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação.

<b>Estudo</b>	<b>Dreakhshapour <i>et al.</i><sup>11</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Comparar a segurança e a eficácia da risperidona e do aripiprazol no tratamento do TDAH.
<b>Métodos</b>	Ensaio clínico randomizado, realizado em clínica psiquiátrica do Irã que incluiu 55 crianças de 3 a 6 anos com diagnóstico de TDAH que receberam tratamento de 12 semanas com risperidona ou aripiprazol. A avaliação foi realizada por ADHD-RS, SDQ e CGAS antes do tratamento e semanas 2, 4, 6 e 12 de tratamento. Os efeitos colaterais foram acompanhados ao longo do estudo e avaliados por meio de uma lista de verificação administrada por um psiquiatra residente no início do estudo e 4, 8 e 12 semanas após o início do tratamento. A risperidona foi iniciada na dose de 0,25 mg/dia em uma dose e foi aumentada com base em a resposta terapêutica e o paciente tolerância em incrementos semanais de 0,25 mg, até uma dose máxima de 1,25 mg/dia. O aripiprazol foi iniciado com uma dose de 2,5 mg por dia e aumentada gradualmente em 1,25 mg a cada semana com base na resposta terapêutica e na tolerância do paciente, até uma dose máxima de 6,25 mg/dia.
<b>Conclusões</b>	Os resultados mostraram que tanto a risperidona quanto o aripiprazol são eficazes no tratamento do TDAH em crianças em idade pré-escolar. Ambas as drogas são bem toleradas, reduzem significativamente a pontuação do ADHD-RS e a pontuação total do SDQ e a melhora na pontuação do CGAS. O estudo mostrou que a pontuação ADHD-RS de ambos os grupos foi significativamente reduzida após o início do tratamento. Após a 12ª semana, o <i>score</i> do grupo do aripiprazol foi significativamente menor do que o do grupo da risperidona (valor de $p = 0,019$ ). Além disso, os escores CGAS e o escore SDQ total melhoraram para ambos os grupos, sem nenhuma diferença estatisticamente significativa entre eles. Os sintomas emocionais e de déficit de atenção e hiperatividade, foram reduzidos (com base na pontuação do SDQ) para ambos grupos, sem diferença significativa na pontuação dos dois grupos até a 12ª semana. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos adversos das duas drogas.
<b>Limitações</b>	Amostra e período de acompanhamento reduzidos.
<b>Evidência</b>	Pontuação 8 /11 (PEDro <sup>17</sup> )

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da metodológica dos ECR incluídos

Ensaio Clínico Randomizado	Critérios da Escala PEDro											Pontuação
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Razjouyan <i>et al.</i> <sup>13</sup>	S	S	S	N	N	N	N	N	S	S	S	6
Dreakhshapour <i>et al.</i> <sup>11</sup>	S	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	8

Legenda: N: não; S: sim

Fonte: os próprios autores.

## Síntese dos resultados

Não foram encontradas RS na literatura que avaliassem o tratamento com aripiprazol de crianças e adolescentes com TDAH, comparados a placebo e outros medicamentos disponíveis no SUS. Para o tratamento de crianças e adolescentes em TDAH encontramos apenas dois ECRs que comparavam o aripiprazol a risperidona.

Na avaliação da qualidade metodológica dos estudos, a pontuação média na escala de qualidade PEDro<sup>17</sup> foi de 7, com pontuação mínima de 6 e máxima de 8.

O estudo de Razjouyan *et al.*<sup>13</sup> realizado em Ala psiquiátrica unidade hospitalar no Irã pontuação 6 na escala do PEDro que incluiu 48 crianças de 3 a 6 anos com diagnóstico de TDAH, avaliou o medicamento aripiprazol comparado à risperidona, sendo 17 pacientes do grupo risperidona e 17 pacientes do grupo aripiprazol. As evidências apontaram que os grupos não houveram diferenças significativas para idade, sexo, história prévia de problemas de saúde física e tratamento anterior de TDAH. Os efeitos colaterais são mínimos, sem relato de problemas sérios em para ambos os grupos. O efeito inicial do aripiprazol em crianças mostrou-se mais precoce reduzindo todas as subescalas na 2ª semana, em comparação com a risperidona. Os resultados revelaram que após 12 semanas do estudo, ambos os medicamentos mostraram melhorias distintas nos escores de TDAH RS ( $p < 0,001$ ), CPRS ( $p < 0,001$ ) e CGAS ( $p < 0,001$ ). A diferença da pontuação total de TDAH, no início do estudo, não foi significativa entre os dois grupos ( $p = 0,351$ ). No grupo aripiprazol, a pontuação diminuiu de  $27,3 (\pm 6,6)$  para  $14 \pm 7,9$  ( $ES = 1,72, p < 0,001$ ) e no grupo risperidona de  $29 \pm 6,4$  para  $16,9 \pm 7,4$  ( $ES = 1,80, p < 0,001$ ). Os efeitos mais comuns no grupo risperidona foram: pânico (20%), náusea e vômito (20%), enquanto no aripiprazol foram relatados aumento do apetite (25%), sonolência (15%) e irritabilidade (15%).

No ECR de Findling *et al.*<sup>18</sup>, verificou-se a eficácia e os efeitos cognitivos do aripiprazol em 23 crianças entre 8 e 12 anos com TDAH. A dose média prescrita no início do estudo foi de 0,07 mg/kg/dia (DP 0,01 mg/kg/dia) e no final do estudo, a dose média foi de 0,18 mg/kg/dia (DP 0,07 mg/kg/dia; 6,7 mg, SD 2,4 mg). Os resultados sobre a eficácia mostraram melhora global significativa desde a linha de base no TDAH e nas medidas de resultados funcionais. Houve

melhora global significativa nas classificações ARS-IV e pontuações CGAS, entretanto, nenhuma diferença significativa foi no desempenho das medidas cognitivas. Em relação a segurança da dose, não foram encontradas alterações significativas na pressão arterial diastólica e níveis glicêmicos. No entanto, uma diminuição significativa na pressão arterial sistólica e um aumento significativo no peso. Os eventos adversos relatados com mais frequência foram sedação (78,3%) e cefaléia (47,8%).

Em relação aos eventos adversos associados ao aripiprazol e risperidona, no estudo Sohn *et al.*<sup>19</sup>, observou-se o ganho de peso, diabetes do tipo 2 e eventos cardiovasculares (alongamento do intervalo QTc, aumento da pressão arterial diastólica e bradicardia. O ganho de peso esteve associado ao tratamento acompanhado de 12 semanas.

O estudo de Dreakhshanpour *et al.*<sup>13</sup> realizado em Clínica Psiquiátrica no Irã, obteve pontuação 8 na escala do PEDro e incluiu 55 crianças de 3 a 6 anos com diagnóstico de TDAH que avaliou o medicamento aripiprazol, comparado à risperidona, entretanto, 12 interromperam o tratamento. O grupo risperidona incluiu 21 pacientes e o grupo aripiprazol incluiu 22. As evidências mostraram que os grupos não obtiveram diferença significativa em relação à idade, sexo, peso e gravidade da doença. A pontuação ADHD-RS de ambos os grupos foi significativamente reduzida após o início do tratamento e aumento da dosagem da droga. A taxa de melhora do escore ADHD-RS foi mais proeminente durante as primeiras semanas. Não houve diferença significativa entre o escore ADHD-RS dos dois grupos até 8ª semana após o início do tratamento. Entretanto, após a 12ª semana, o escore do grupo risperidona foi significativamente menor quando comparado ao grupo aripiprazol ( $p = 0,019$ ). A pontuação total do SDQ foi significativamente reduzida após o início do tratamento para ambos os grupos. Em relação aos sintomas emocionais, como *déficit* de atenção e hiperatividade, foram reduzidos em ambos grupos. No entanto, não houve diferença significativa na pontuação dos dois grupos até a 12ª semana. As pontuações de resolução de problemas diminuíram até a 8ª semana de tratamento, mas aumentaram ligeiramente na 12ª semana para ambos os grupos. Os escores de comportamento pró-social de ambos os grupos melhoraram durante o tratamento. No entanto, houve uma diferença significativa na pontuação dos dois grupos na 12ª semana de tratamento, que já existia antes de iniciar o tratamento observada entre os dois grupos. Não foram

observadas diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos adversos das duas drogas. Ambas as drogas reduziram significativamente a pontuação do ADHD-RS e a pontuação total do SDQ e melhoraram o CGAS.

No que tange o custo-efetividade, no estudo Sohn *et al.*<sup>19</sup>, os medicamentos, aripiprazol e risperidona, em comparação com outros medicamentos não estimulantes (guanfacina, clonidina, atomoxetina) para o tratamento TDAH, o maior QALY foi para clonidina/guanfacina (QALY esperado = 0,95) seguido por atomoxetina (QALY esperado = 0,94). Tanto o aripiprazol e quanto a risperidona produziram o menor resultado de saúde com um QALY esperado de 0,84. Foram consideradas drogas menos eficazes e mais caras do que as outras duas estratégias. Comparado com clonidina/guanfacina, o aripiprazol e risperidona forneceram QALYs mais baixos (0,11 QALY perdido) a um custo adicional de \$ 2.186 em média. Em comparação com a atomoxetina, as drogas resultaram em 0,10 QALYs perdido a um custo adicional de \$ 2.186. Nesta análise, as duas drogas não foram uma opção econômica.

## CONCLUSÃO

As evidências dos estudos inclusos, disponíveis na literatura, demonstraram que tanto o aripiprazol quanto a risperidona apresentam redução dos sintomas emocionais de déficit de atenção e hiperatividade mediante avaliação das escalas e que não houve diferença estatísticas entre os grupos.

Os resultados são incipientes para fornecer benefício incremental para pacientes que receberam aripiprazol e risperidona e ainda, os achados corroboram que as drogas quando comparadas a outros medicamentos disponíveis para tratamento do TDAH apresentaram baixo resultado de saúde e não foram consideradas uma opção econômica por apresentar eficácia menor e custo elevado. Dada a circunstâncias de que a pontuação das escalas esteve associada a tratamento maior que 12 semanas.

As duas drogas apresentaram taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos e não foram encontradas evidências sobre os efeitos terapêuticos de outros medicamentos no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH. Diante disso, as drogas analisadas são

medicamentos com prescrição *off label* e não é suportado por evidências de estudos experimentais para o tratamento de TDAH.

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES**

As autoras Ellia Christinne, Edmila Lucas e Lais Cardoso não possuem conflitos de interesses e não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Carvalho ASM, Albuquerque LFS, Souza KLA, Pereira IS, Pereira ES, Souto PF, et al. O TDAH e as novas diretrizes. *Res Soc Dev.* 2022 Jan;11(2).
2. 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 from the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 2019;144(4).
3. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. vol. 11, *Revista Internacional Interdisciplinar interthesis.* 2014. 96 p.
4. Associação Brasileira de Neurologia e Psiquiatria Infantil (ABENEPI). Proposições da ABENEPI para o PCDT de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). *Sapiens.* 2019;2.
5. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics.* 2012 Jul;9(3):490–9.
6. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 14 de 29 de julho de 2022. [Internet]. Brasília: CONITEC. 2022 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-n-14-de-29-de-julho-de-2022-419678091>
7. Lima THA, Silva SSC, Ramos MFH, Pontes FAR, Nobre JPS. A prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): Uma revisão de literatura. *Psicologia.* 2015 Dec;29(2):47–62.
8. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Sep;128(February):789–818.
9. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). [Internet]. Brasília: CONITEC. 2022 [cited

2022 Oct 25]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220311\\_relatorio\\_cp\\_03\\_pcdt\\_tdah.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220311_relatorio_cp_03_pcdt_tdah.pdf)

10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. [Internet]. Progress in Neurology and Psychiatry. London: 2018 [cited 2022 Oct 25]. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/>

11. Dreakhshampur, Firoozeh; Deylamsalehi, Anahita; Moghaddas, Seyed S. J.; Shahini N. Efficacy of aripiprazole and risperidone in treatment of children with attention-deficit/hyperactivity. Bull Pharm Sci. 2022;45(1):281–8.

12. Rafaniello C, Sullo MG, Carnovale C, Pozzi M, Stelitano B, Radice S, et al. We Really Need Clear Guidelines and Recommendations for Safer and Proper Use of Aripiprazole and Risperidone in a Pediatric Population: Real-World Analysis of EudraVigilance Database. Front psychiatry. 2020;11:550201.

13. Razjouyan K, Danesh A, Khademi M, Davari-Ashtiani R, Noorbakhsh S. A Comparative Study of Risperidone and Aripiprazole in Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Under Six Years Old: A Randomized Double-Blind Study. Iran J Pediatr [Internet]. 2018 Feb 10;28(1):1–8. [cited 2022 Dec. 6]. Available from: <https://brief.land/ijp/articles/60087.html>

14. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. (BR). Bulário eletrônico. Aché S/A. Biomag Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct. 25]. Available from:<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1303359?nomeProduto=ARIPIPRAZOL>

15. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. (BR). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. ICMS 17% para o estado de Goiás. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct. 25] Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

16. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. BMC Med Res Methodol. 2018 Jun;18(1):51.

17. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. Phys Ther. 2003;83(8):713–21.

18. Findling RL, Short EJ, Leskovec T, Townsend LD, Demeter CA, McNamara NK, et al. Aripiprazole in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2008 Aug;18(4):347–54. [cited 2022 Dec 6]. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2007.0124>

19. Sohn M, Talbert J, Moga DC, Blumenschein K. A cost-effectiveness analysis of off-label atypical antipsychotic treatment in children and adolescents with ADHD who have failed

stimulant therapy. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2016;8(3):149–58.