



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 36

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

Metilfenidato comprimido 10 mg

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2022 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o(s) medicamento(s) abaixo deve(m) ser avaliados pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

| | |
|----------------------------|---|
| Parecer | Metilfenidato comprimido 10 mg |
| RENAME 2022 | Não |
| Registro ANVISA | Sim - Cloridrato de Metilfenidato |
| Indicação (bula Ritalina®) | Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH); Narcolepsia |

| | | |
|---|---|-----------------|
| PCDT/MS ou outra publicação/MS | PCDT Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14 - 29/07/2022 (Publicada em 03/08/2022) | |
| Medicamento incluído no PCDT/MS? | Não | |
| CID-10 contemplados no PCDT/MS | - | |
| Medicamentos de mesma classe farmacológica no PCDT/MS | <u>Não foram indicados medicamentos no PCDT Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.</u> Preconiza-se a intervenção multimodal, incluindo intervenções não medicamentosas como Terapia cognitivo comportamental (TCC), apoio educacional e hábitos alimentares saudáveis. | |
| Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação? | Sim - Relatório de Recomendação nº 601 / 2021 - Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Decisão: Não incorporar ao SUS - Relatório de Recomendação nº 610 / 2021 - Dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Decisão: Não incorporar ao SUS | |
| Demanda na geral – alternativas terapêuticas | A demanda atual (número de pacientes) segue abaixo (em 03/10/22): Tabela 1. Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes) | |
| | ADMINISTRATIVO | JUDICIAL |
| Metilfenidato comprimido 10 mg - TOTAL | 4.493 | 136 |
| - crianças (6 a 17 anos) | 3.413 (76%) | 53 (39%) |
| - adultos (18 anos ou mais) | 1.080 (24%) | 83 (61%) |
| Histórico de demanda de anos anteriores | Tabela 2. Demanda histórica dos medicamentos entre 2017 e 2021 (número de pacientes) | |
| | ADMINISTRATIVO | JUDICIAL |
| 2017 | 3.102 | 238 |
| 2018 | 4.028 | 231 |
| 2019 | 2.829 | 204 |
| 2020 | 5.216 | 180 |
| 2021 | 4.411 | 170 |
| Situação de compra atual | Neste momento, a aquisição do medicamento metilfenidato 10mg comprimidos pela SES está | |

regular.

Tabela 3. Custo dos tratamentos disponíveis no mercado nacional

| | Valor unitário SES/RS (última ARP) R\$ | Valor unitário BPS R\$ | Valor unitário PMVG-CMED ICMS 0% (menor valor) R\$ | Custo tratamento/mês* R\$ |
|---------------------------------------|---|------------------------------|--|---------------------------------|
| Metilfenidato comprimido 10mg | 0,5180 | 0,3820 | 0,49 | 29,74 |
| Metilfenidato 20mg lib. modificada | 5,1830 | 4,9627 | 5,18 | 155,51 |
| Metilfenidato 36mg lib. modificada | 6,7230 | Não consta | 3,86 | 115,93 |
| Lisdexanfetamina 30mg | 9,1500 | 9,1589 | 7,40 | 222,14 |

ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços.

*Valores calculados pelo Valor Unitário PMVG CMED ICMS 0% para 30 dias de tratamento para a dose inicial mínima recomendada: metilfenidato Ritalina® 20mg/dia, metilfenidato Concerta® 36mg/dia, lisdexanfetamina 30mg/dia.

- Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)

O TDAH é considerado uma condição do neurodesenvolvimento, caracterizada por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância, podendo persistir ao longo de toda a vida ¹. No Brasil, a prevalência de TDAH é estimada 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 ¹.

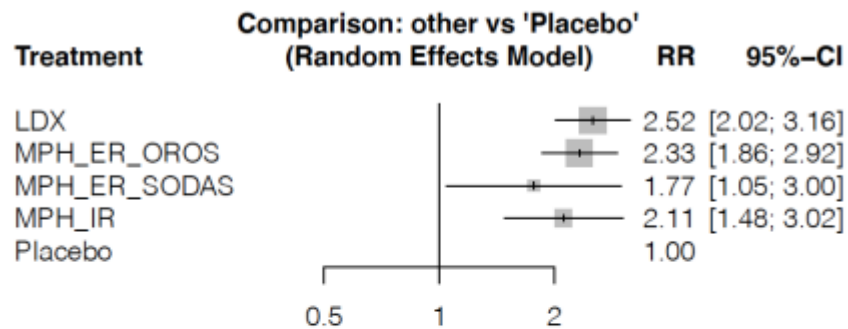
Em casos de suspeita de TDAH, deve ser realizada uma avaliação clínica e psicossocial completa. O diagnóstico deve ser realizado por um médico psiquiatra, pediatra ou outro profissional de saúde (como neurologista e neuropediatra). Cabe ressaltar que, para adequada avaliação e gerenciamento da doença, é fundamental o envolvimento de equipe multidisciplinar ¹.

Atualmente, o tratamento disponível no SUS é baseado em psicoterapias nas modalidades individual e em grupo. Entretanto, o tratamento medicamentoso pode ser necessário para o controle de sintomas e redução do impacto da doença nos diferentes domínios da vida do indivíduo ². Metilfenidato está indicado em bula para o público alvo de crianças acima dos 6 anos de idade, adolescentes e adultos, com vistas a controlar os sintomas da doença, quando necessário.

Atualmente, na SES/RS é disponibilizado o medicamento Metilfenidato 10mg comprimidos, através do Programa de Medicamentos Especiais.

Os medicamentos metilfenidato e lisdexanfetamina para tratamento de crianças e adolescentes com TDAH foram avaliados pela Conitec ². A comissão considerou que, apesar dos medicamentos para tratamento de TDAH registrados no Brasil parecerem eficazes para promover melhora clínica em relação ao placebo (Figura 1), as evidências que sustentam a eficácia e a segurança destes tratamentos para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na análise de impacto orçamentário. Ainda, após consulta pública os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial. Desta forma, a Conitec recomendou a não incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.

Figura 1: Metanálise das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho “melhora clínica”, indicando superioridade dos medicamentos em relação ao placebo. Não há diferença estatística entre os medicamentos e formas farmacêuticas apresentadas (lisdexanfetamina, metilfenidato nas apresentações OROS, liberação prolongada e liberação imediata) ²



Desvio padrão entre estudos (τ): 0,21

Número de estudos: 10

Número de tratamentos: 5

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

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

Para o tratamento em adultos, a CONITEC avaliou o impacto da lisdexanfetamina, que mostrou-se mais eficaz que placebo na redução da gravidade dos sintomas do TDAH (Diferença de média padrão -1,06 IC95% -1,26 a -0,85) ³. Mais uma vez a comissão deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina no SUS. Os membros da Conitec consideraram o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário para a tomada de decisão. Essa decisão foi mantida após as contribuições da consulta pública.

Diante de tal decisão faz-se presente elaboração de parecer técnico com objetivo de revisar as evidências disponíveis e avaliar a manutenção do metilfenidato na Relação Estadual de Medicamentos - REME.

- Busca na literatura

Com intuito de atualizar as evidências científicas apresentadas no Relatório da CONITEC (busca realizada em 06/01/2020), e avaliar se existem evidências do tratamento para a população dos 6 anos aos 17 anos e 11 meses e para a população adulta, foi realizada busca na literatura por revisões sistemáticas com/sem metanálise, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e segurança da terapia medicamentosa com metilfenidato, em indivíduos acima dos 6 anos e adultos, com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, que sustentem a manutenção desse psicoativo na listagem de medicamentos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)?”

Busca realizada no Pubmed:

| Busca | Termos | Resultado |
|-------|---|-----------|
| #1 | "Methylphenidate"[MeSH Terms] OR Metadate OR Equasym OR Methylin OR Concerta OR Phenidylate OR Ritalin OR Ritaline OR Ritalin-SR OR Ritalin SR OR Tsentedrin OR Centedrin OR Daytrana OR Methylphenidate Hydrochloride OR Hydrochloride, Methylphenidate | 9.978 |
| #2 | "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR Attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR ADHD OR Attention Deficit Hyperactivity Disorder OR Hyperkinetic Syndrome OR Syndromes, Hyperkinetic OR Attention Deficit-Hyperactivity Disorder OR Attention Deficit-Hyperactivity Disorders OR Deficit-Hyperactivity Disorder, Attention OR Deficit-Hyperactivity Disorders, Attention OR Disorder, Attention Deficit-Hyperactivity OR Disorders, Attention Deficit-Hyperactivity OR ADDH OR Attention Deficit Hyperactivity Disorders OR Attention Deficit Disorder OR Attention Deficit Disorders OR Deficit Disorder, Attention OR Deficit Disorders, Attention OR Disorder, Attention Deficit OR Disorders, Attention Deficit OR Brain Dysfunction, Minimal OR Dysfunction, Minimal Brain OR Minimal Brain Dysfunction | 53.136 |
| | #1 AND #2 | 5.694 |
| | Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2020/1/6 - 2022/9/30 | 38 |

A partir da busca realizada em 30/09/22, foram encontradas 38 publicações no Pubmed. Dessas 11 foram incluídas e 27 excluídas pelos seguintes motivos: (n = 3 - bebês, grávidas e pós parto ou exclusivamente mulheres, n = 4 - autismo e outras comorbidades mentais, n = 5 - impossibilidade de verificação de eficácia separada por medicamento, n = 2 - outro medicamento, n = 1 - via transdérmica, n = 12 - sem desfechos de interesse). Ainda, foi adicionado um estudo na descrição dos resultados ⁴ que foi localizado através de sua citação nas publicações resultantes da busca.

Adicionalmente buscou-se no Pubmed por diretrizes atuais referentes ao Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. A pesquisa foi realizada em 14/10/2022 utilizando como descritores “ADHD”, “methylphenidate” e “guideline” e filtrado para os últimos 5 anos. Visto que, das 14

publicações encontradas na busca, nenhuma correspondia a diretriz de tratamento, foi realizada busca ampla na internet/web. Foram encontradas quatro diretrizes internacionais elaboradas pela Sociedade Americana de Pediatria (AAP); Instituto Nacional de Saúde Inglês (NICE); e Institutos Canadense e Alemão de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Para consulta das informações contidas do Guideline alemão foi utilizada outra fonte, visto a impossibilidade de leitura do documento no idioma nativo.

- Resultados

A medida dos desfechos de eficácia dos estudos (melhora clínica, melhora do desempenho escolar; menor uso de drogas; melhor relacionamento pessoal, etc.) são realizadas através de escalas padrão, como a Escala de Impressões Clínicas Globais (*Clinical Global Impressions Scale - CGI*) ou uma alteração do escore na Escala de Classificação de TDAH comparado ao início do estudo, além de impressões subjetivas dos pacientes/familiares.

Crianças e adolescentes:

Revisão sistemática em rede de 190 estudos, que comparou o tratamento farmacológico com o não-farmacológico em crianças e adolescentes na melhora dos sintomas do TDAH, conclui que metilfenidato é superior ao placebo no tratamento do TDAH (OR 5,26 IC 95% 4,09 – 6,82), porém com baixa qualidade de evidência. O tratamento farmacológico com medicamentos estimulantes (como o Metilfenidato) se mostrou mais eficaz comparado à terapia comportamental isolada (OR 2,09 IC95% 1,10 - 3,99). A terapia comportamental em combinação com o tratamento farmacológico com medicamentos estimulantes se mostrou superior ao tratamento farmacológico isolado (OR 2,19 IC95% 1,14 – 4,34) ou não-farmacológico isolado (OR 3,44 IC95% 1,73 - 7,05) ⁴.

Uma meta regressão que incluiu 107 estudos de vários tipos de intervenções no TDAH na população de crianças e adolescentes, após ajuste das variáveis de confundimento, concluiu que os medicamentos estimulantes metilfenidato e lisdexanfetamina são significativamente mais eficazes que medicamentos não estimulantes (alfa-2-agonistas) - $p = 0,004$, e também mais eficazes que intervenções alternativas/complementares (como por exemplo medicamentos fitoterápicos, treinamentos direcionados ou relaxantes) - $p = 0,028$ no tratamento do TDAH. Porém, os referidos medicamentos não demonstraram diferença estatisticamente significativa comparados à terapia comportamental ou à combinação dos medicamentos + terapia comportamental ⁵.

Uma metanálise concluiu que o metilfenidato tem efeito benéfico significativo das funções cognitivas em crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH ⁶. Em relação ao desempenho escolar, uma revisão sistemática de 19 estudos indica que metilfenidato melhora a aprendizagem em crianças com TDAH quando comparado ao placebo (sem significância estatística), porém a qualidade da evidência foi considerada baixa - os estudos incluídos contêm amostras muito pequenas ou relatórios de resultados e dados ausentes ⁷. Outra revisão sistemática de estudos observacionais, que incluiu crianças e adolescentes de 6-18 anos, demonstra que as evidências disponíveis não suportam o estabelecimento de conclusões adequadas sobre os reais benefícios do metilfenidato no aprimoramento acadêmico de alunos com TDAH ⁸.

De acordo com guideline da NICE ⁹ e guideline alemão ¹⁰, o uso de metilfenidato é recomendado como primeira linha de tratamento farmacológico do TDAH para crianças com idade superior a 5 anos e 6 anos de idade, respectivamente, e adolescentes. Guideline da Academia Americana de Pediatria ¹¹ recomenda a utilização de medicamentos estimulantes (como metilfenidato e anfetaminas) e não-estimulantes para TDAH aprovados pelo FDA para crianças de idade superior a 6 anos e adolescentes (qualidade de evidência A/forte recomendação). O Guideline canadense ¹²

ainda traz a recomendação de medicamentos estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina e mistura de sais de anfetaminas) para crianças com idade superior a 6 anos e adolescentes.

Adultos:

Uma metanálise em rede avaliou o tratamento farmacológico em adultos com TDAH em relação ao desfecho primário “resposta clínica”, e desfechos secundários: qualidade de vida, taxa de descontinuação e eventos adversos. Foram encontrados 81 estudos com pelo menos algum dos desfechos acima, porém somente 5 deles foram avaliados como baixo risco de viés. Nesses últimos, não foi possível afirmar que o tratamento com a farmacoterapia (incluindo metilfenidato e lisdexanfetamina) foi efetivo, sendo que a certeza de evidência foi muito baixa para todos os desfechos incluídos ¹³. Da mesma forma, outras duas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de metilfenidato de liberação imediata ¹⁴ e liberação lenta ¹⁵ em pacientes adultos concluiu que não há certeza da evidência que o medicamento melhora os sintomas do TDAH nesta população. O metilfenidato não teve efeito em 'dias perdidos no trabalho', além disso, o efeito na qualidade de vida foi pequeno e ainda aumentou o risco de vários efeitos adversos, com nível de evidência muito baixo e alto risco de viés ¹⁵.

O guideline da NICE ⁹ e o guideline alemão ¹⁰ recomendam o uso de metilfenidato ou lisdexanfetamina como primeira linha de tratamento para adultos com TDAH, enquanto o Guideline canadense sugere também, além dos medicamentos anterior, medicamentos de mistura de sais de anfetaminas (como Adderall XR®).

Segurança:

Em relação à segurança, o metilfenidato apresentou melhor perfil de segurança quando comparado a outros medicamentos utilizados no TDAH não disponíveis no Brasil, como atomoxetina, guanfacina ¹⁶, e maior aceitabilidade (menor taxa de descontinuação) que bupropiona, modafinila e anfetamina ⁴.

Metilfenidato foi associado à anorexia, perda de peso e insônia, mas não foi observado aumento do risco de eventos adversos graves ⁴.

Alguns estudos ¹⁴ destacam a maior ocorrência de eventos gastrointestinais e metabólicos, quando o metilfenidato é comparado ao placebo em pacientes adultos, além de maior incidência de dor de cabeça em crianças ¹⁷. Foi descrito que o metilfenidato pode afetar o crescimento e o peso em crianças - ambos resultaram reduzidos com o tratamento ^{4,18}.

Concluem que os médicos devem considerar se é apropriado prescrever metilfenidato, dada sua eficácia limitada e risco aumentado de danos ¹⁴. Ainda, foi pontuado que há muito pouca evidência sobre ocorrência de eventos adversos a longo prazo com o tratamento com estes medicamentos ^{13,19}.

Conclusão:

Conforme já demonstrado nos relatórios da CONITEC, há evidências de eficácia de medicamentos estimulantes, como metilfenidato e lisdexanfetamina, para tratamento dos sintomas relacionados ao TDAH, porém são frágeis e de baixa qualidade, gerando alto grau de incerteza sobre seus resultados.

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>Em adultos, a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada do que em crianças e adolescentes³.</p> <p>Não foi encontrada diferença de eficácia entre a metilfenidato e lisdexanfetamina, tampouco em relação às formas farmacêuticas de metilfenidato disponíveis no mercado.</p> <p>Foi verificado também que a terapia comportamental, indicada no PCDT Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, seja realizada juntamente à utilização do medicamento, visto que estudos demonstraram a superioridade dessa associação no tratamento do TDAH⁴.</p> <p>A SES/RS já disponibiliza o medicamento Metilfenidato 10mg comprimido, através do programa de medicamentos Especiais, devido à lacuna existente na terapia medicamentosa do TDAH no SUS. O custo do tratamento destes pacientes já vem sendo financiado pela SES/RS desde 2010. Atualmente, cerca de 4.500 pessoas utilizam o medicamento através do referido Programa, sendo elas crianças a partir dos 6 anos de idade, adolescentes e adultos, mediante critérios de inclusão cuidadosamente definidos. Seu fornecimento é realizado mediante Protocolo para dispensação e uso, disponível em https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190637/05153750-protocolo-para-a-dispensacao-e-uso-de-metilfenidato-revisado.pdf.</p> |
| Opinião do especialista | <p>“O metilfenidato é considerado medicamento de primeira linha para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Por ser uma droga que vem sendo usada há muito tempo e em grande número de pacientes (crianças, adolescentes e adultos) há experiência clínica suficiente para considerá-la eficaz e segura. Por estas razões concordo com a decisão de manter o metilfenidato na lista de medicamentos especiais fornecidos pela Secretaria Estadual da Saúde.”</p> <p>Médico psiquiatra do Departamento de Assistência Farmacêutica (DEAF) da SES/RS</p> |
| Recomendação | <p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 24 de outubro de 2022, deliberaram recomendar a manutenção do Metilfenidato comprimidos 10mg como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no âmbito da SES/RS, mediante publicação de Protocolo de Uso dos medicamentos.</p> |
| Referências | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº14, de 29 de julho de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntan14pcdttranstornododeficitdeatencaocomhiperatividadetdah.pdf, acesso em 30/09/22 2. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 601 - Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Março/2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210319_relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_tdah.pdf, acesso em 30/09/22 3. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 610 - Dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Maio/2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_610_lisdexanfetamina_tdah_p_20-1.pdf, acesso em 30/09/22 4. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, Catalá MA, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One. 2017 Jul 12;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355. PMID: 28700715; PMCID: PMC5507500. 5. Yang KH, Lane HY, Chang YC, Tzang RF. Exploring the Effects of Pharmacological, Psychosocial, and Alternative/Complementary Interventions in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Regression Approach. Int J Neuropsychopharmacol. 2021 Oct 23;24(10):776-786. doi: 10.1093/ijnp/pyab034. PMID: 34086891; PMCID: PMC8538900. 6. Vertessen K, Luman M, Staff A, Bet P, de Vries R, Twisk J, Oosterlaan J. Meta-analysis: Dose-Dependent Effects of Methylphenidate on Neurocognitive Functioning in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am |

- Acad Child Adolesc Psychiatry. 2022 May;61(5):626-646. doi: 10.1016/j.jaac.2021.08.023. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34534624.
7. Hulsbosch AK, De Meyer H, Beckers T, Danckaerts M, Van Liefvering D, Tripp G, Van der Oord S; Profs. Tripp and Van der Oord share co-last authorship of this work.. Systematic Review: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Instrumental Learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021 Nov;60(11):1367-1381. doi: 10.1016/j.jaac.2021.03.009. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862167.
 8. de Faria JCM, Duarte LJR, Ferreira LA, da Silveira VT, Menezes de Pádua C, Perini E. "Real-world" effectiveness of methylphenidate in improving the academic achievement of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder diagnosed students-A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Jan;47(1):6-23. doi: 10.1111/jcpt.13486. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34254328.
 9. National Institute for Health and Care Excellence. Guideline NG87 attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
 10. Banaschewski T, Hohmann S, Millenet S. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. DGKJP, DGPPN and DGSPJ German guidelines. 2018.
 11. 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.* (2019) 144:e20192528. 10.1542/peds.2019-2528
 12. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. Edition 4.1. Toronto, ON: CADDRA, 2020
 13. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, Hsieh SC, Bai Z, Hossain A, Skidmore B, Tsakonas E, Chojecki D, Mamdani M, Wells GA. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Oct 21;15(10):e0240584. doi: 10.1371/journal.pone.0240584. PMID: 33085721; PMCID: PMC7577505.
 14. Cândido RCF, Menezes de Padua CA, Golder S, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 18;1(1):CD013011. doi: 10.1002/14651858.CD013011.pub2. PMID: 33460048; PMCID: PMC8092481.
 15. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Feb 24;2(2):CD012857. doi: 10.1002/14651858.CD012857.pub2. PMID: 35201607; PMCID: PMC8869321.
 16. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry.* 2020 Jun;19(2):214-232. doi: 10.1002/wps.20765. PMID: 32394557; PMCID: PMC7215080.
 17. Pan PY, Jonsson U, Şahpazoğlu Çakmak SS, Häge A, Hohmann S, Nobel Norman H, Buitelaar JK, Banaschewski T, Cortese S, Coghill D, Bölte S. Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2021 Oct 12;52(1):1-12. doi: 10.1017/S0033291721004141. Epub ahead of print. PMID: 34635194; PMCID: PMC8711104.
 18. Carucci S, Balia C, Gagliano A, Lampis A, Buitelaar JK, Danckaerts M, Dittmann RW, Garas P, Hollis C, Inglis S, Konrad K, Kovshoff H, Liddle EB, McCarthy S, Nagy P, Panei P, Romaniello R, Usala T, Wong ICK, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Coghill D, Zuddas A; ADDUCE Consortium. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jan;120:509-525. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.031. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33080250.
 19. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular Effects of ADHD Therapies: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 18;76(7):858-866. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.081. PMID: 32792083.

Porto Alegre, outubro de 2022.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos

